

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO
POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS



Neoplasias Precursoras de Vejiga Urinaria: Lesiones Papilares y Planas No Invasoras. Un Método Esquemático para su Diagnóstico con Énfasis en Biopsias Endoscópicas

Revisión bibliográfica sometida a la consideración de la comisión del programa de estudios de posgrado en especialidades médicas para optar al grado y título de especialista en anatomía patológica

IGNACIO MAXIMILIANO RODRIGUEZ CASTRO

SERVICIO DE PATOLOGÍA, HOSPITAL MEXICO CIUDAD UNIVERSITARIA
RODRIGO FACIO SAN JOSÉ, COSTA RICA 2020

DEDICATORIA

A mis padres, por siempre darlo todo y tanto

AGRADECIMIENTOS

Al doctor Konstantin Liannoi, por la revisión del manuscrito y su valiosa amistad.

**“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de
Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como
requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en
Anatomía Patológica.”**

Dr. Konstantin Liannoi Canar
Tutor

Dra. Tilcia López Quijada
Asesor

Dra. Eva Moreno Medina
Directora

Programa de Posgrado de Especialidades Médicas en Anatomía Patológica

Ignacio Maximiliano Rodríguez Castro
Candidato

Tabla de contenido

<i>Dedicatoria y Agradecimientos</i>	<i>3</i>
<i>Hoja de Aprobación</i>	<i>4</i>
<i>Introducción.....</i>	<i>8</i>
<i>Histología Normal.....</i>	<i>9</i>
<i>Neoplasias Papilares Uroteliales</i>	<i>13</i>
<i>Revisión de los criterios de graduación histológica de neoplasias papilares uroteliales no invasoras</i>	<i>16</i>
<i>Graduación histológica según las OMS 197316</i>	<i>16</i>
Papiloma Urotelial.....	16
Carcinoma urotelial grado 1	18
Carcinoma urotelial grado 2	19
Carcinoma urotelial grado 3	20
<i>Graduación histológica según la ISUP/ OMS (1998 / 2004 / 2016).....</i>	<i>21</i>
Proliferación Urotelial de Potencial Maligno Incierto (Hiperplasia Papilar Urotelial)	21
Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad	22
Carcinoma papilar urotelial de bajo grado	24
Carcinoma papilar urotelial de alto grado	25
<i>Desenlace de las lesiones papilares uroteliales no invasoras</i>	<i>26</i>
<i>Lesiones Uroteliales Intraepiteliales Planas.....</i>	<i>29</i>
<i>Atipia Urotelial Reactiva</i>	<i>30</i>
1. Atipia reactiva	30
2. Atipia urotelial de significado incierto	31
<i>Displasia Urotelial.....</i>	<i>32</i>
<i>Displasia Primaria.....</i>	<i>33</i>
<i>Displasia Secundaria</i>	<i>33</i>
<i>Carcinoma in Situ Urotelial (Neoplasia Intraurotelial de alto grado).....</i>	<i>34</i>
<i>Variantes Histológicas de Carcinoma in Situ (Patrones Morfológicos)⁴⁶</i>	<i>36</i>
• Carcinoma in Situ de Células Grandes con Pleomorfismo:.....	36
• Carcinoma in Situ de Células Grandes sin Pleomorfismo	36
• Carcinoma in Situ de Células Pequeñas.....	36
• Carcinoma in Situ tipo “Clinging”	36
• Carcinoma in Situ con crecimiento “pagetoide” e indeterminado (lepídico) (cancerización del urotelio).....	37

<i>Uso de inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial de carcinoma</i>	<i>40</i>
carcinoma urotelial in situ vs. atipia reactiva	40
<i>Conclusiones</i>	<i>42</i>
<i>Bibliografía</i>	<i>44</i>

Introducción

El carcinoma de la vejiga urinaria corresponde a la cuarta malignidad más frecuente en los hombres. En Estados Unidos, esto representó en el 2018 un aproximado de 60.490 nuevos casos diagnosticados y 12.240 muertes relacionadas por cáncer.¹ En Costa Rica, en los hombres, en los cuales se documenta la mayoría de los casos, representa la octava neoplasia maligna más frecuente, y la décima con respecto a mortalidad.²

El cáncer de vejiga tiene la particularidad de ser de las neoplasias más heterogéneas en el campo morfológico. El subtipo histológico más frecuente (aproximadamente 90% de los casos) corresponde al carcinoma de células transicionales (carcinoma urotelial). Menos frecuentes son el carcinoma escamoso, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas y otros subtipos primarios.³

Entre los factores de riesgo para desarrollar cáncer de vejiga, el fumado sigue siendo el más importante, representando hasta 50% de las causas etiológicas de cáncer de vejiga.⁴ Los pacientes fumadores presentan de 2-4 veces el riesgo de desarrollarlo en comparación con las personas no fumadoras. Este riesgo está en relación con la cantidad de cigarrillos fumados en el tiempo en que se realizó esta práctica, así como el tipo de cigarro y la profundidad y duración de la inhalación. Los cigarrillos producen aminas aromáticas (acroleína, 4-amino bifenil) así como hidrocarburos policíclicos (arilamina) y radicales libres de oxígeno, todos los cuales son excretados en la vía urinaria. Otro factor de riesgo, el cual representa hasta el 10% de las causas de cáncer de vejiga, es la exposición ocupacional a aminas aromáticas e hidrocarburos policíclicos aromáticos los cuales se encuentran en ambientes laborales de industrias textiles, de pintura, de metal y petróleo principalmente. Otros factores que juegan un papel en la carcinogénesis son la radiación ionizante, fármacos como la ciclofosfamida y el pioglitazone, así como la

enfermedad parasitaria esquistosomiasis, principalmente relacionada con el cáncer de células escamosas de vejiga urinaria. ⁴

Dentro de los síntomas que suelen aquejar los pacientes con una neoplasia de vejiga, la hematuria es el más frecuente, incluidas las intramucosas. Una vez que la neoplasia avanza su estadio patológico, suelen encontrarse otros síntomas como disuria, dolor, irritación y urgencia urinaria. Ante este escenario, las guías más recientes apoyan el diagnóstico de las neoplasias uroteliales, incluidas las lesiones papilares y planas preinvasoras, con una combinación de citología urinaria, cistoscopia y toma de múltiples biopsias. ⁵

Histología Normal ⁶

La arquitectura histológica normal de la vejiga urinaria está formada por cuatro capas: la superficie epitelial (urotelio), la lámina propia, la capa muscular propia y la adventicia o serosa. La capa muscular de la mucosa en este tejido presenta características particulares que más adelante se detallan.

El urotelio normal consta de tres tipos celulares: células basales, intermedias y superficiales (“en sombrilla”), las cuales se disponen perpendicularmente a la membrana basal en un grosor aproximado de tres a siete capas de células, dependiendo del estado de distensión del órgano en el momento de la biopsia ⁷

Las células basales se disponen en una sola hilera y presentan un núcleo pequeño e hiper cromático. Las células intermedias constituyen la mayoría del urotelio y se disponen perpendicularmente a la membrana basal y presentan un citoplasma claro – anfófilico con un núcleo oval-redondo. Característicamente presentan hendiduras

nucleares. Las células superficiales “en sombrilla” se disponen paralelas a la membrana basal, son de tamaño grande y cada célula superficial cubre varias células intermedias. Presentan un núcleo pequeño con un citoplasma amplio claro o eosinofílico.

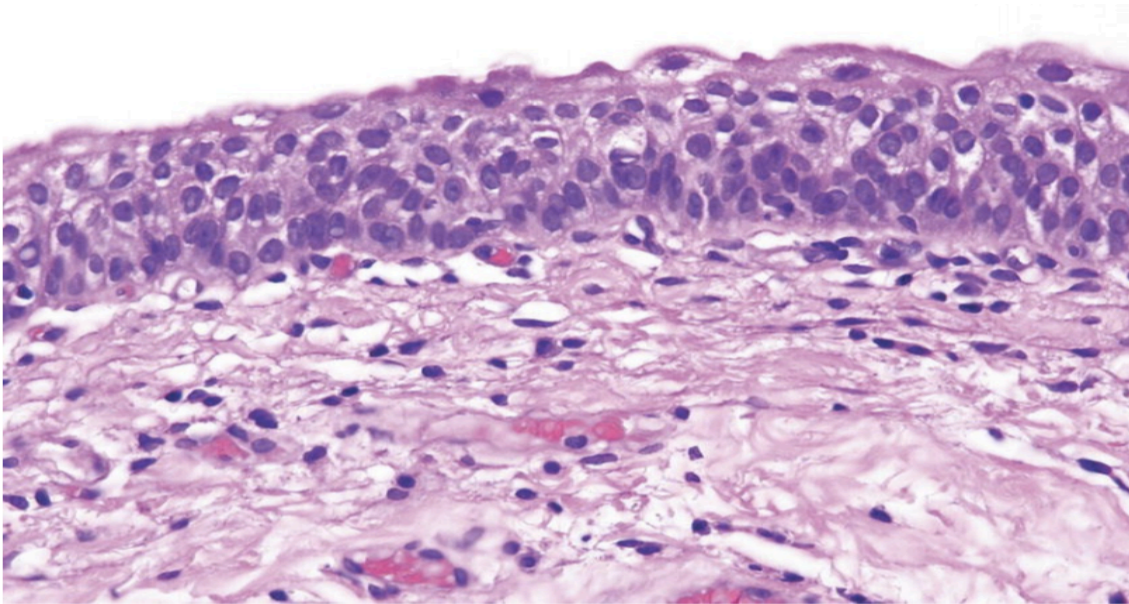


Fig.1. Urotelio normal. Se observa la disposición perpendicular de las células uroteliales a la membrana basal y las células “en sombrilla” con citoplasma amplio y vacuolado. Lian C, MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology*. 4th edition. Elsevier Inc.; 2019. Página 197

La capa muscular de mucosa tiene la característica de estar dispuesta de manera discontinua. En los sitios en donde es identificable, está separada de la muscular propia por una capa submucosa, la cual no se toma en cuenta en los sitios en donde la muscular de la mucosa suele encontrarse ausente, como lo son las zonas del trigono y el cuello vesical. El detalle más importante de entender e identificar su anatomía, es que en las áreas en donde en condiciones normales no se encuentra, es común confundir su presencia con haces de músculo de la capa muscular propia. Además, aunque de manera discontinua, puede presentar cambios de hiperplasia

que también causen el mismo efecto. Incluso, en biopsias muy pequeñas o con artefacto de cauterio, diferenciar entre ambas capas musculares resulta casi imposible. Esto es de suma importancia debido al cambio de estadio patológico que puede presentar este efecto en los carcinomas invasores detectados en biopsias de vejiga (infiltración de lámina propia (pT1) vs. Infiltración de muscular propia (pT2).

89

La lámina propia, la cual se encuentra subyacente a la membrana basal de la cual es separada del urotelio, está constituida por tejido conectivo compuesto por vasos sanguíneos y linfáticos, tejido elástico y nervios.

La capa muscular propia está compuesta de haces de fibras musculares que se disponen de manera masomenos ordenada y de grosor variable. Como se mencionó anteriormente, en la región del trigono y el cuello vesical, las fibras musculares de la capa muscular propia suelen extenderse hacia la unión del urotelio y es esta zona la desprovista de muscular de la mucosa.

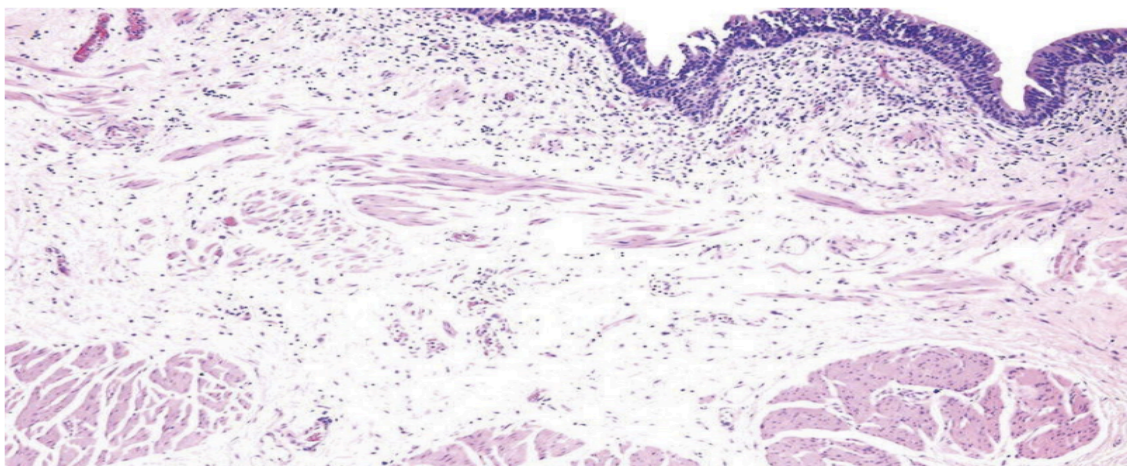


Fig 3. Histología normal de la vejiga urinaria. Capas muscular de la mucosa y muscular propia. Epstein JI, Reuter VE, Amin MB. *Biopsy Interpretation of the Bladder*. 3rd Edition. Wolters Kluwer Inkling; 2017. Página 2.

Otro punto a tomar en cuenta en histología normal para evaluación de biopsias, es la presencia de grasa entre las fibras de la capa muscular propia y la lámina propia, y esto no debe interpretarse como grasa perivesical ni como perforación vesical.¹⁰

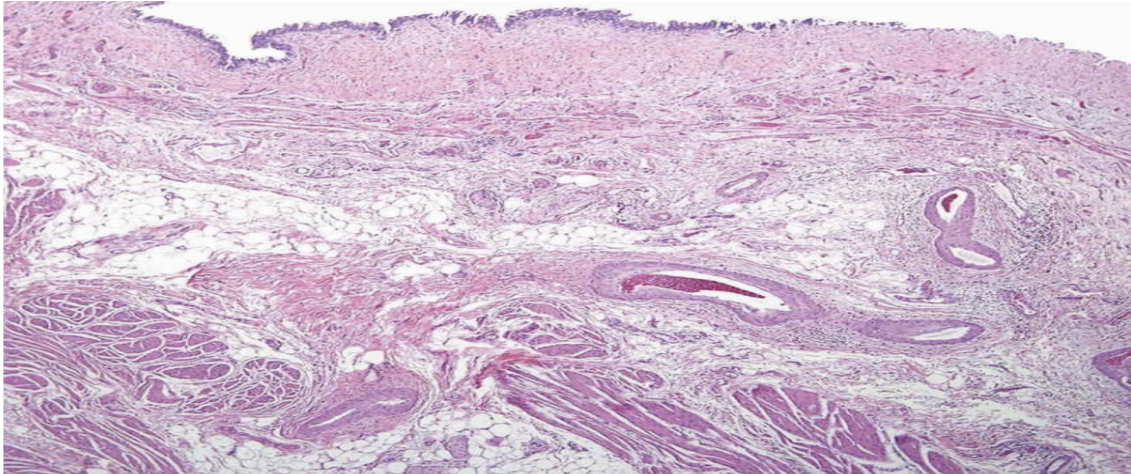


Fig 4. Histología normal de la vejiga urinaria. Presencia de tejido adiposo en lámina propia y muscular propia. Epstein JI, Reuter VE, Amin MB. *Biopsy Interpretation of the Bladder*. 3rd Edition. Wolters Kluwer Inkling; 2017. Página 8.

La última capa esta conformada por adventicia en su mayoría y solamente en la superficie superior se encuentra cubierta por la serosa el peritoneo pélvico. Por lo tanto, se trata de un órgano que en su mayoría está desprovisto de serosa.⁶

Neoplasias Papilares Uroteliales

Las neoplasias papilares uroteliales corresponden a proliferaciones con un amplio espectro de comportamiento biológico. Su clasificación históricamente ha sido una de las más difíciles y controversiales en el campo de la patología urológica.¹¹ Uno de los principales problemas ha sido la gran variabilidad y falta de reproducibilidad interobservador. En el año 1973, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso un sistema de clasificación en donde se dividió las neoplasias papilares uroteliales en cuatro categorías: papilomas uroteliales benignos y tres grados de carcinomas (1,2 y 3)¹² El parámetro que se usó para su clasificación fue el grado de anaplasia celular, siendo esta definida como incremento de celularidad, amoldamiento nuclear, distorsión de la polaridad, falta de diferenciación de la base del epitelio a la superficie, pleomorfismo nuclear, tamaño celular irregular, variaciones en la forma nuclear y del patrón de cromatina, figuras de mitosis anormales y células gigantes. Por tanto, los carcinomas grado 1 presentan el menor grado de anaplasia mientras que los carcinomas grado 3 corresponden al espectro de mayor anaplasia. Los carcinomas grado 2 representan un grado intermedio entre estos dos.

En el año 1998, miembros de la Sociedad Internacional de Patología Urológica ("ISUP" por sus siglas en inglés) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicaron una revisión consenso del sistema de clasificación de las neoplasias papilares uroteliales no invasoras, el cual se adoptó de manera definitiva en el año 2004 para la revisión de la clasificación de tumores uroteliales y publicado en la serie de "libros azules" de clasificación de tumores de la OMS. Esta misma clasificación se continuó en la última revisión de "libros azules" de la OMS en el año 2016.¹³

El sistema de consenso OMS/ISUP (1998 / 2004/ 2016) propuso un sistema de clasificación detallado basado en criterios arquitecturales y citológicos. Los criterios citológicos corresponden a tamaño nuclear, forma nuclear, contenido de cromatina, nucléolo prominente, mitosis y presencia o no de células superficiales “en sombra”. Los criterios arquitecturales son histología de las papilas y organización general de las células. De esta manera, este sistema separa las neoplasias papilares uroteliales no invasoras en cuatro categorías: papiloma, neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad, carcinoma de bajo grado y carcinoma de alto grado.

14

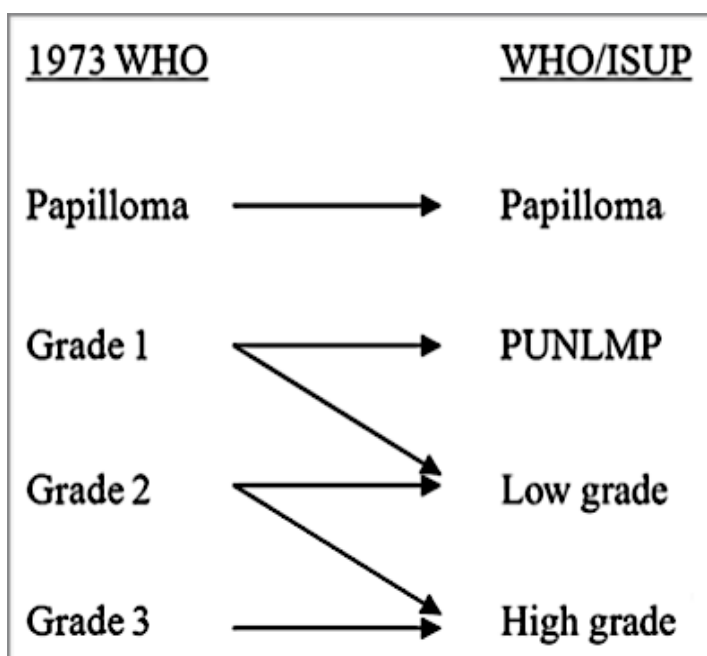


Fig 5. Clasificación de la ISUP / OMS 2004. Eble JN, G S, Epstein JI. *Pathology and Genetics: Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. WHO Classification of Tumors*. Lyon, France: IARC Press; 2004.

Un estudio de 1.515 pacientes con diagnóstico de neoplasias de vejiga no invasoras evidenció que los porcentajes de recurrencia para las neoplasias papilares uroteliales de bajo potencial de malignidad fue de 18%, para los carcinomas de bajo grado 35% y para los carcinomas de alto grado 34%. La progresión de estadio tumoral fue para las neoplasias papilares uroteliales de bajo potencial de malignidad de 2%, para los carcinomas de bajo grado 6% y para los carcinomas de alto grado 29%. ¹⁵

Se han realizado múltiples estudios comparando la clasificación de la OMS (1973) con la actualmente propuesta OMS / ISUP (2004 / 2016). Quizás una de las más extensas, consiste en una revisión sistemática de 3593 artículos en donde se comparó la reproducibilidad y la función de la clasificación en relación con el pronóstico. ¹⁶ En este estudio se encontró que la reproducibilidad de la clasificación de la OMS / ISUP (2004/2016) fue mejor que la OMS (1973), sin embargo la clasificación de la OMS (1973) identifica tumores más agresivos. Ambas mostraron que el mayor grado tumoral se relaciona con mayor progresión de enfermedad y recurrencia. En este estudio, no se confirmó que la actualmente propuesta OMS / ISUP (2004 / 2016) fuese superior a la previa en predecir recurrencia y progresión.

Las guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) para carcinomas de vejiga urinario no invasores recomiendan el uso de ambas clasificaciones para la práctica de clasificación de rutina ¹⁷

Revisión de los criterios de graduación histológica de neoplasias papilares uroteliales no invasoras.^{18 19 16}

Graduación histológica según las OMS 1973¹⁶

Papiloma Urotelial

Corresponde a una neoplasia con tallos vasculares revestidos por urotelio con un número de capas normal (aproximadamente menos de 7 capas de células). Morfológicamente, presentan tallos vasculares delgados, con papilas no ramificadas o mínimamente ramificadas y un patrón de crecimiento predominantemente exofítico. Las células superficiales “en sombrilla” son usualmente prominentes, pueden presentar cambios en su morfología como citoplasma vacuolizado, cambio eosinofílico sincicial, cambio apocrino o mucinoso, apariencia de célula “en tachuela” o atipia reactiva. Las figuras de mitosis son raras y localizadas en la capa basal. El estroma presenta cambios de edema o inflamación y pueden tener vasos linfáticos dilatados en el estroma de la papila, así como acúmulo de macrófagos.²⁰

Clínicamente son raros, típicamente, aunque no exclusivamente, de pacientes jóvenes (menos de 50 años en su mayoría). Estos tumores pueden presentarse en dos escenarios: de novo (primarios), o asociados con una historia previa o concurrente de neoplasia urotelial (secundarios). Cuando lo hacen de novo, presentan un curso clínico benigno. Las lesiones suelen ser solitarias, sin embargo, en los casos de lesiones secundarias pueden ser múltiples en distribución.²¹

En un estudio de 26 pacientes con diagnóstico de papiloma ²², únicamente un paciente (7%) presentó recurrencia de la enfermedad y uno (7%) de los pacientes

presentó aumento del estadio, con la salvedad de que este caso único correspondía a un paciente inmunosupreso por trasplante renal.

Por lo tanto, según la mayoría de las series, estos tumores presentan un comportamiento clínico de pocas recurrencias (7-9%), y la progresión de la enfermedad es aún más inusual, incluso en tumores recurrentes (2-9%) ²⁰²¹

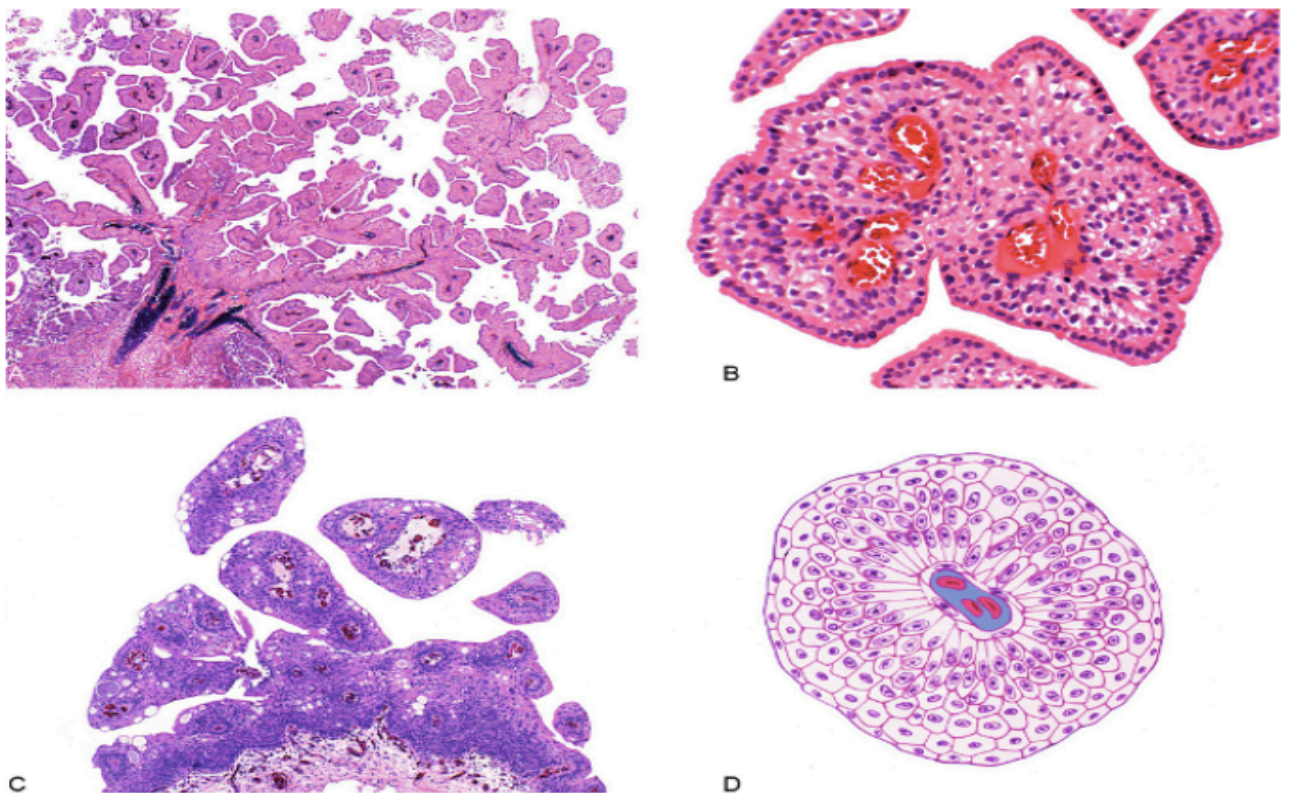


Figura 6. Papiloma Urotelial. Se observa una proliferación celular papilar con tallos fibrovasculares delgados y urotelio sin datos de atipia ni aumento de más de siete capas de grosor epitelial.

Cheng L, Darson M, Cheville JC, et al. Urothelial papilloma of the bladder: clinical and biological implications. *Cancer* 1999;86:2098–2101

Carcinoma urotelial grado 1

Es definido como una proliferación papilar de células uroteliales con una disposición ordenada, recubriendo papilas delicadas, con mínima distorsión arquitectural y mínima atipia nuclear.¹² El urotelio es hiperplásico (más de 7 capas de células) y presenta una arquitectura ordenada, con maduración, cohesividad y capa de células superficiales "en sombrilla" presentes.

La citología es uniforme en tamaño, aunque puede encontrarse cierta elongación y agrandamiento. La cromatina es fina granular, sin agrandamiento nucleolar. Las figuras de mitosis son mínimas y restringidas a la capa basal.

Clínicamente, se presenta en pacientes de mayor edad, con una relación varón-mujer 3:1, típicamente son más grandes que los papilomas y suelen tener predilección por orificios ureterales.

Los pacientes tienen un incremento del riesgo para recurrencia local, progresión y muerte por cáncer de vejiga. En un estudio de 152 pacientes, Leblanc et al. encontraron que 83 pacientes (55%) tuvieron recurrencia y 37% progresión tumoral, por lo que se recomienda seguimiento a largo plazo para estos pacientes

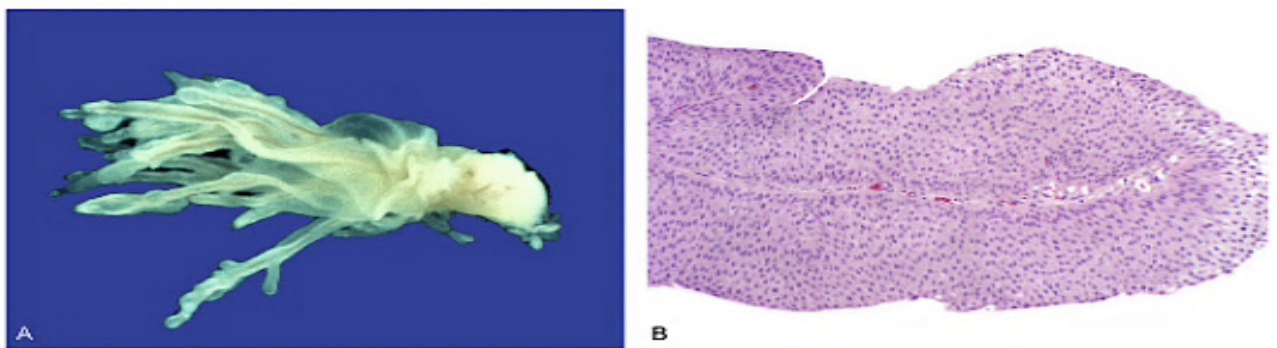


Figura 7. Carcinoma Urotelial Grado 1. MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology*. 4th edition. Elsevier Inc.; 2019. Página 275

Carcinoma urotelial grado 2

Corresponde a un espectro de neoplasias con cambios en la organización arquitectural y morfología celular.

Aunque pueden retener criterios arquitecturales y citológicos que recuerdan un carcinoma urotelial grado 1, hay al menos variación focal de la organización celular y pérdida de la polaridad, así como datos de atipia citológica. Entre estos, incluye amoldamiento nuclear, moderada hipercromasia nuclear, moderada anisonucleosis y leve agrandamiento nucleolar. Se pueden observar figuras de mitosis retenidas a la mitad inferior del urotelio. Las células superficiales "en sombrilla" se retienen en la parte superficial del urotelio.

El riesgo de recurrencia para estos pacientes es del 45%-75% según las series. Ocurre invasión hasta en un 20% y la muerte específica por cáncer es del 13-20% después de tratamiento quirúrgico.

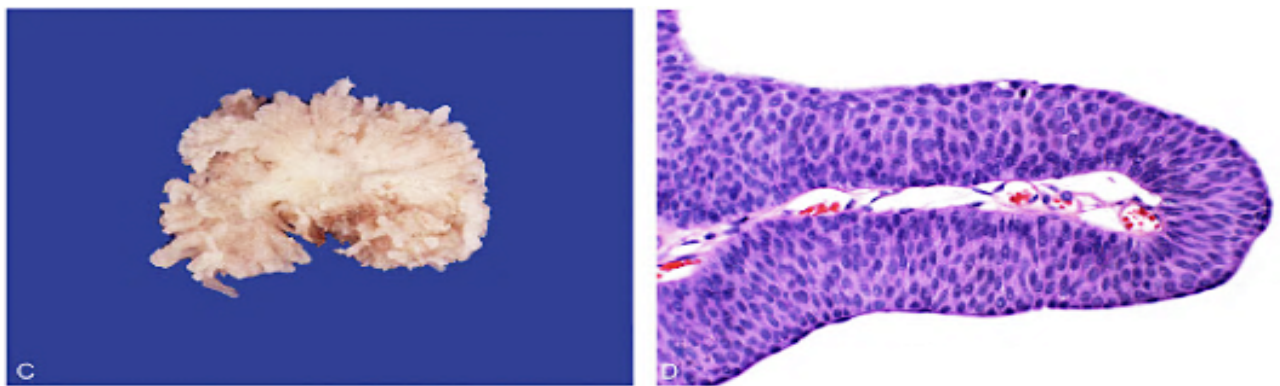


Figura 8. Carcinoma Urotelial Grado 2. MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology*. 4th edition. Elsevier Inc.; 2019. Página 275

Carcinoma urotelial grado 3

Representa el extremo de cambios arquitecturales y atipia celular. Hay desorden en todas las capas del urotelio con pérdida de polaridad y ausencia total o parcial de la capa de células superficiales. Presenta anaplasia celular, definida como incremento de la celularidad, amoldamiento nuclear, pleomorfismo, irregularidad, variación y aumento del tamaño celular y nuclear, cromatina densa, presencia y aumento de figuras de mitosis incluidas atípicas y células gigantes multinucleadas.

El riesgo de recurrencia es del 65-85% según las series, con invasión hasta en un 46-71% y muerte específica por cáncer de hasta 35% después de tratamiento quirúrgico.

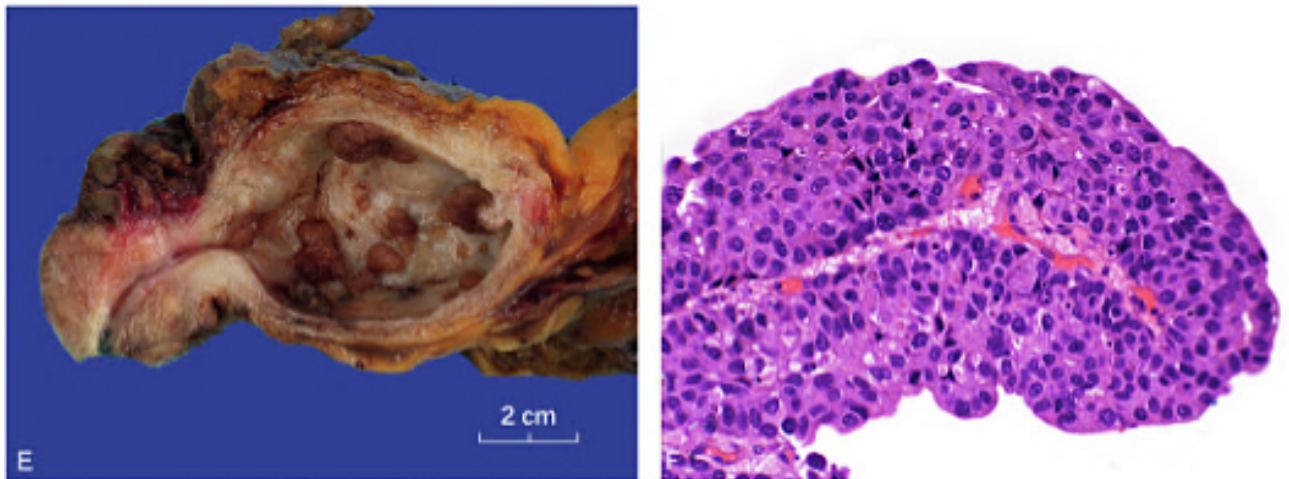


Figura 9. Carcinoma Urotelial Grado 2. MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology*. 4th edition. Elsevier Inc.; 2019. Página 275

Proliferación Urotelial de Potencial Maligno Incierto (Hiperplasia Papilar Urotelial)

23 24

Esta lesión corresponde a una proliferación urotelial, con expansión ondulante del urotelio, con incremento de la vascularidad estromal en las bases de las proyecciones uroteliales angostas, sin constituir una verdadera papila. El urotelio presenta hiperplasia sin mostrar datos de atipia.

Clínicamente, esta lesión puede ocurrir de novo y presentar sintomatología de microhematuria u obstrucción de la vía urinaria, o más frecuentemente, estar en relación con una neoplasia urotelial previa. En relación con lo anterior, muchas de estas lesiones son detectadas en cistoscopías de seguimiento por neoplasias uroteliales, y suelen constituir una “lesión en hombro” de la neoplasia urotelial previa y contar con las mismas alteraciones genéticas. Por este motivo, estas lesiones son consideradas como lesiones precursoras de neoplasias papilares uroteliales de bajo grado y suele tener un significado de recurrencia en pacientes con historia de neoplasia papilar urotelial. Por tanto, su diagnóstico es una medida de “advertencia” para el clínico en el sentido de requerir un seguimiento más estricto, en especial en una persona con historia de neoplasia urotelial previa.

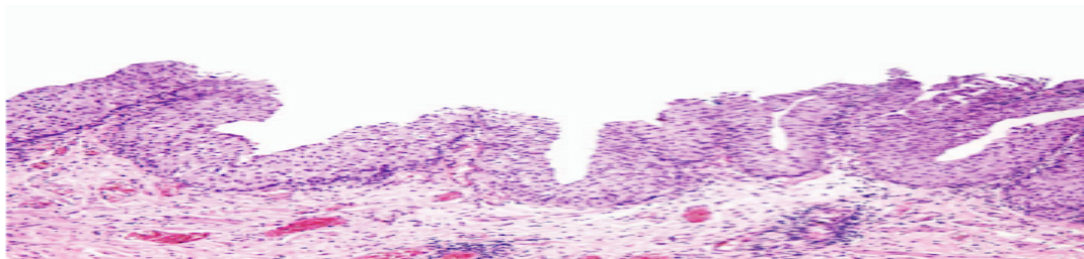


Figura 10. Hiperplasia papilar urotelial. Readal N, Epstein JI. *Papillary urothelial hyperplasia: Relationship to urothelial neoplasms. Pathology.* 2010;42(4):360-363.

Neoplasia urotelial papilar de bajo potencial de malignidad

Esta lesión es definida por la OMS (2004 / 2016) como una neoplasia papilar urotelial, que arquitecturalmente recuerda al papiloma urotelial exofítico pero con incremento de la proliferación celular que excede el grosor normal del urotelio. Citológicamente, presentan una apariencia monótona, con ligero agrandamiento nuclear pero con presencia de hendiduras nucleares, nucléolo inconspicuo y cromatina uniforme. Las mitosis son raras y limitadas a la capa basal.¹³

El riesgo de recurrencia según el estudio de Pan et al de 1 515 pacientes, fue de 18%, con un porcentaje de progresión de enfermedad de 2%. Ninguno de los pacientes presentó un componente invasor asociado ni muerte por enfermedad.¹⁵

En un estudio de TK Lee et al de 31 casos con un seguimiento de 42 meses promedio, el porcentaje de recurrencia fue del 42%, con un aumento de grado histológico de 29% (3% presentó aumento de grado a carcinoma papilar de alto grado). Ninguno de los casos presentó aumento del estadio pTa ni muerte relacionada con la enfermedad.²⁵

En un estudio de Maxwell et al de 189 casos de neoplasia papilar urotelial de bajo potencial de malignidad revisados en un centro de diagnóstico de uropatología, estos autores encontraron un porcentaje de recurrencia del 20,1%, de los cuales 9% recurrieron hacia neoplasia papilar urotelial de bajo potencial de malignidad, 9.5% hacia carcinoma papilar urotelial de bajo grado y 1.6% hacia carcinoma papilar urotelial de alto grado. 1% de estos últimos presentó invasión de la capa muscular.

26

Fujii et al, estudio de 53 pacientes con un seguimiento de 11.7 años reportó un riesgo de recurrencia de 60%, con 34% de progresión hacia carcinoma de bajo grado y 8% de progresión hacia carcinoma invasor estadio T1.²⁷

De los estudios revisados, el riesgo de recurrencia presenta marcada variabilidad entre ellos. Esto puede estar relacionado con la duración del seguimiento, diferentes criterios de inclusión en el diagnóstico de la recurrencia (histología vs. cistoscopia y citología) y diferencias interobservador en la clasificación histológica. Esta neoplasia debe distinguirse del carcinoma papilar urotelial de bajo grado por presentar este último un porcentaje mayor de progresión de enfermedad (4-18%) y de muerte relacionada a la enfermedad (hasta 5%). Asimismo, debe distinguirse del papiloma urotelial por su bajo porcentaje de recurrencia (0-31%) y su nula progresión de enfermedad (0%).

Por tanto, esta neoplasia debe considerarse como una lesión de bajo grado, con un comportamiento clínico intermedio entre el papiloma urotelial y el carcinoma papilar urotelial de bajo grado. Se recomienda un manejo clínico similar al carcinoma papilar urotelial de bajo grado no invasor para estas neoplasias, con un seguimiento prolongado.

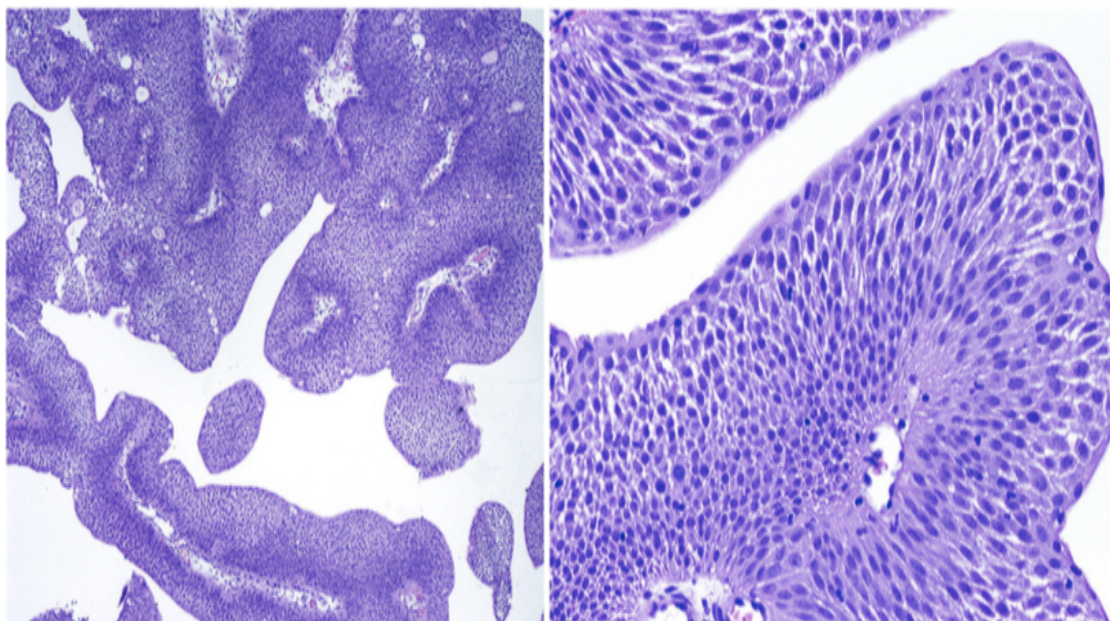


Figura 11. Neoplasia Papilar Urotelial de Bajo Potencial de Malignidad. Se observa una proliferación papilar con epitelio hiperplásico sin distorsión arquitectural ni atipia. Pan CC, et al. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: A²³ clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathology*.

Esta neoplasia se caracteriza por presentar una variabilidad mínima de la arquitectura y la citología. Arquitecturalmente, presentan papilas delgadas con ramificación, con variación en la polaridad. Citológicamente, presentan agrandamiento e irregularidad nuclear, hiper cromasia, cromatina vesicular y nucléolo visible. Mitosis son infrecuentes y aunque pueden detectarse en todo el espesor del epitelio, suelen estar restringidas a la capa basal.

Clínicamente, la relación hombre-mujer es de 2.9:1. La edad promedio es de 70 años (rango de 28-90). Suelen debutar con hematuria y suelen tener un tumor único localizado en la pared posterior o lateral de la vejiga. 22% de los pacientes pueden presentar dos o más tumores.

El riesgo de recurrencia es del 50%, con progresión tumoral del 10% y muerte relacionada al tumor del 5%.³⁰

En una revisión de 104 pacientes con diagnóstico de carcinoma papilar urotelial de bajo grado en un período promedio de 40.1 meses, 53.8% presentaron recurrencia, con 35.6% hacia carcinoma papilar urotelial de bajo grado y 18.3% hacia carcinoma papilar urotelial de alto grado. De estos últimos, 7% presentaron progresión del estadio. No se reportó muertes relacionadas específicamente con la enfermedad.³¹

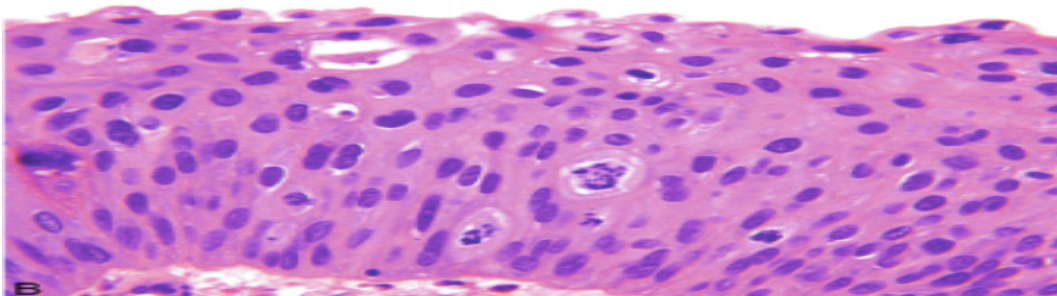


Figura 12. Carcinoma Papilar Urotelial de Bajo Grado No Invasor. Se observa distorsión arquitectural del urotelio, con variación en la forma y tamaño de las células, relación núcleo-citoplasma aumentado y figuras de mitosis. Lian C, MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology*. 4th editio. Elsevier Inc.; 2019. Página 249.

Carcinoma papilar urotelial de alto grado ²⁸

Representa el extremo de cambios arquitecturales y citológicos atípicos. Arquitecturalmente, hay desorganización marcada de la celularidad y pérdida de la polaridad. Citológicamente, el pleomorfismo es de moderado a marcado, con bordes nucleares irregulares cromatina compacta con nucléolo prominente e irregular. Hay presencia de figuras mitóticas, incluidas atípicas, que se pueden encontrar en todo el espesor del urotelio. Puede haber denudación del epitelio superficial así como carcinoma in situ plano adyacente a la lesión.

Hay progresión y muerte por la enfermedad hasta en un 65%, con datos de recurrencia y progresión tumoral de hasta 37% y 40% respectivamente. ³²

Es de importancia incluir en el reporte patológico final la presencia o no de muscular propia en las lesiones papilares uroteliales no invasoras de alto grado, debido a la probabilidad de encontrar un componente invasor en el resto de la lesión no resecada en la biopsia. ⁵

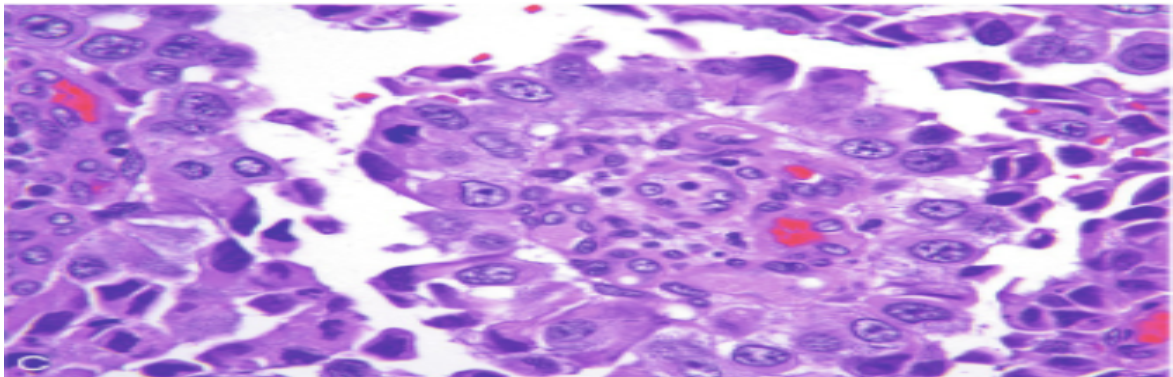


Figura 13. Carcinoma Papilar Urotelial de Alto Grado No Invasor. Se observa distorsión arquitectural franca del urotelio, con variación marcada en la forma y tamaño de las células, atipia severa .Lian C, MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology*. 4th editio. Elsevier Inc.; 2019. Página 249.

Desenlace de las lesiones papilares uroteliales no invasoras

Según la revisión de la clasificación de la OMS/ ISUP (2004), realizada por Miyamoto et al, se comparan los riesgos de recurrencia, progresión y muerte por enfermedad con base en distintas publicaciones y se llega a las siguientes conclusiones ¹¹:

Los papilomas uroteliales presentan el riesgo más bajo de recurrencia (9-14%), y cuando recurren lo hacen hacia papiloma urotelial o menos frecuentemente, hacia neoplasia papilar urotelial de bajo potencial de malignidad o carcinoma papilar urotelial de bajo grado no invasor. El único caso documentado de progresión hacia carcinoma papilar urotelial de alto grado no invasor fue descrito en un paciente inmunosupreso con trasplante renal.

Las recurrencias de las neoplasia papilares uroteliales de bajo potencial de malignidad la recurrencia presenta una gran variabilidad entre las series, con un promedio de 17-62% y un riesgo de progresión de la enfermedad de 0-8%. La mayoría de estudios muestran un índice de mortalidad relacionado a la enfermedad de 0% excepto un estudio de Ooster- huis et al, en el que se documentó la muerte de un paciente como consecuencia de progresión y diseminación de enfermedad invasora. ³³

Los carcinomas papilares uroteliales de bajo grado no invasores muestran un promedio de recurrencia de 34-77% y de progresión de la enfermedad de 4-10%. Se documentó un pequeño riesgo (1-5%) de muerte relacionada con la enfermedad.

Los carcinomas papilares uroteliales de alto grado no invasores muestran un promedio de recurrencia de 43-74%. Además, un promedio de progresión del estadio de 8-35% con un promedio de muerte relacionada con la enfermedad de 4-17%.

En el año 2012, Cheng L et al, propusieron una nueva forma de graduación de tumores uroteliales no invasores .¹⁸ En esta nueva clasificación, el papiloma urotelial mantiene los mismos criterios que los mencionados en las clasificaciones de la OMS 1973 y 2004 / 2016. El tumor papilar urotelial de bajo potencial de malignidad sigue los mismos criterios que los de la ISUP 1998 y OMS 2004/2016, sin embargo se cambia su término a carcinoma urotelial grado 1. El carcinoma papilar urotelial de bajo grado según la clasificación de la ISUP 1998 y OMS 2004 / 2016 cambiaría su término a carcinoma urotelial grado 2. Estos tumores se caracterizan por una organización general ordenada, pero con áreas de variación arquitectural y cambios citológicos de atipia que ya se reconocen a bajo poder microscópico. Figuras de mitosis son infrecuentes y pueden verse a cualquier nivel del urotelio. El carcinoma papilar urotelial de alto grado según la clasificación de la ISUP 1998 y OMS 2004 / 2016 cambiaría su término a carcinoma urotelial grado 3. Estos se caracterizan por un desorden arquitectural evidente, con ramificación y fusión de las estructuras papilares. Citológicamente presentan datos de atipia, sin embargo no presentan anaplasia nuclear severa. El carcinoma urotelial grado 4 a diferencia del grado 3, correspondería a los tumores que presentan anaplasia nuclear severa. Estos tumores presentan una distorsión arquitectural evidente, con pérdida de polaridad, pérdida de células en sombrilla, así como con figuras de mitosis frecuentes y atípicas, presentes en todos los niveles del urotelio. Estos tumores están asociados más frecuentemente con invasión estromal y estadio avanzado, e incluirían a variantes agresivas inusuales de carcinoma urotelial que incluya la variante en nidos, micropapilar, plasmocitoide, sarcomatoide, de células pequeñas, indiferenciada y de células gigantes.

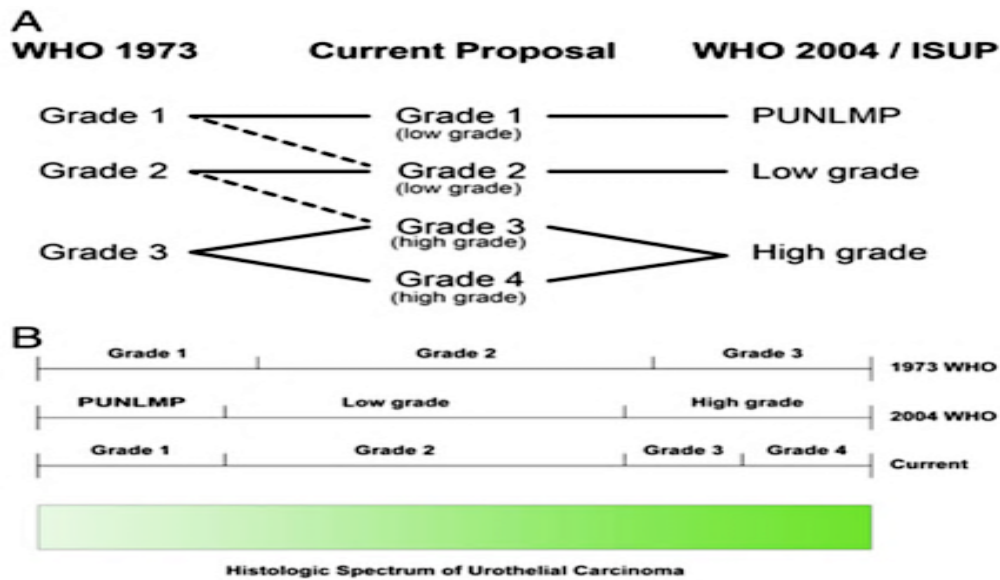


Figura 14 . Propuesta de clasificación de lesiones uroteliales papilares preinvasoras según Cheng et al. Cheng L, MacLennan GT, Lopez-Beltran A. Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. Hum Pathol 2012;43:2097-2108

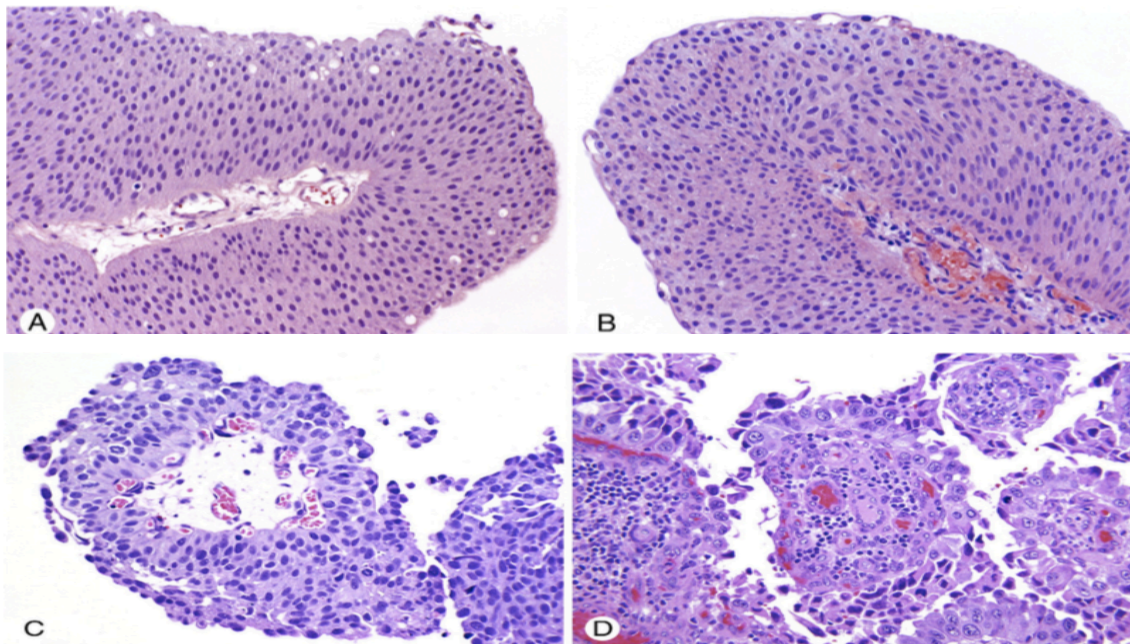


Figura 15. Propuesta de graduación histológica de las neoplasias papilares uroteliales preinvasoras según Cheng et al.

A. Carcinoma Grado 1. B. Carcinoma Grado 2. C. Carcinoma Grado 3. D. Carcinoma Grado 4.

Cheng L, MacLennan GT, Lopez-Beltran A. Histologic grading of urothelial carcinoma: a reappraisal. Hum Pathol 2012;43:2097-2108

Lesiones Uroteliales Intraepiteliales Planas

Las lesiones uroteliales planas intraepiteliales abarcan un espectro de lesiones, clínicamente silentes o aparentes, que va desde procesos reactivos hasta lesiones neoplásicas de alto grado que pueden progresar hacia carcinoma invasor.

Clasificación de la WHO/ ISUP (1998)	Significado Clínico
Atipia Reactiva	No desarrollo de displasia, carcinoma in situ ni carcinoma urotelial
Atipia Reactiva de Significado Incierto	No desarrollo de displasia, carcinoma in situ ni carcinoma urotelial
Displasia Urotelial	14-19% progresión a cáncer
Carcinoma In Situ	74% con 15 años de sobrevida específica de cáncer

Tabla 1. Desenlace Clínico en Pacientes con Lesiones Uroteliales Planas. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer*. 2000;88(3):625-631.

La clasificación más usada y recomendada para el diagnóstico de lesiones intraepiteliales planas está basada en el sistema propuesto por la WHO / ISUP en 1998 que fue posteriormente adoptado por las revisiones de la WHO en sus ediciones de “ libros azules” de clasificación de tumores tanto en el año 2004 como en el 2016. ¹⁹.

Atipia Urotelial Reactiva ³⁴

Es definida como aquellos cambios de atipia arquitecturales y citológicos de menor grado que los cambios displásicos. Por su simple definición, es una de las lesiones de más difícil diagnóstico por su poca especificidad y denota su gran variación interobservador. Se han descrito dos tipos de atipias, a saber:

1. **Atipia reactiva:** Es caracterizada por cambios citológicos de atipia leve acompañado por inflamación aguda o crónica del urotelio. Arquitecturalmente, el epitelio puede estar hiperplásico, con las células perpendiculares hacia la membrana basal aunque puede haber cierta pérdida de la polaridad o puede haber denudación del mismo, con una sola capa de células basales sin hiperchromasia ni irregularidad de la membrana. Citológicamente, son más grandes que las células normales, con citoplasma amplio, núcleo uniformemente aumentado de tamaño con cromatina homogénea. Uno de los hallazgos más importantes es el de nucleolomegalia. Puede haber incremento de mitosis limitadas a la capa basal. Las células superficiales pueden presentar datos reactivos como multinucleación, nucleolomegalia y vacuolización del citoplasma. Clínicamente, suele haber antecedente de infección, cálculos o instrumentación.

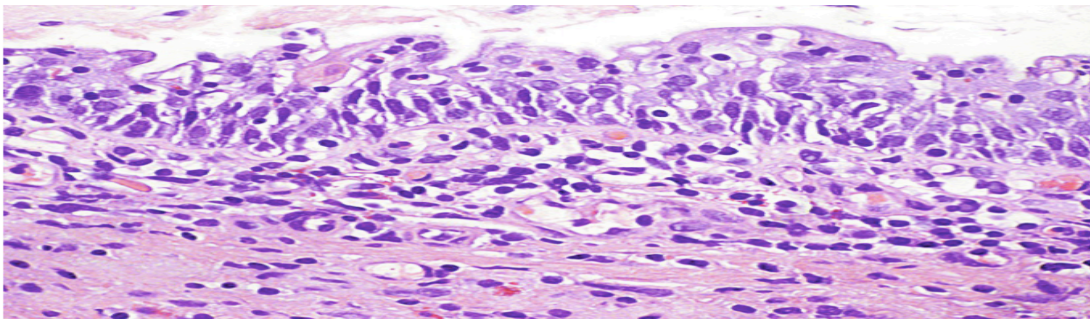


Figura 16. Atipia urotelial reactiva. Se observan neutrófilos intraepiteliales
An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification System. *Adv Anat Pathol.* 2002;9(4):222-232.

2. **Atipia urotelial de significado incierto:** Fue un término introducido por la “International Society of Urological Pathology (ISUP)” para aquellas lesiones en que la atipia citológica es desproporcionada en un contexto de inflamación, por lo que lo que no puede descartarse ni confirmarse una lesión preneoplásica. Citológicamente los cambios son similares a la atipia reactiva pero con mayor grado de pleomorfismo e hiperchromasia. Este cambio es usualmente visto en pacientes con diagnóstico previo de neoplasia urotelial. Estos pacientes necesita tener seguimiento una vez resuelto el proceso inflamatorio. No se ha documentado progresión hacia carcinoma y el desenlace clínico es similar a los pacientes con atipia reactiva. ³⁵.

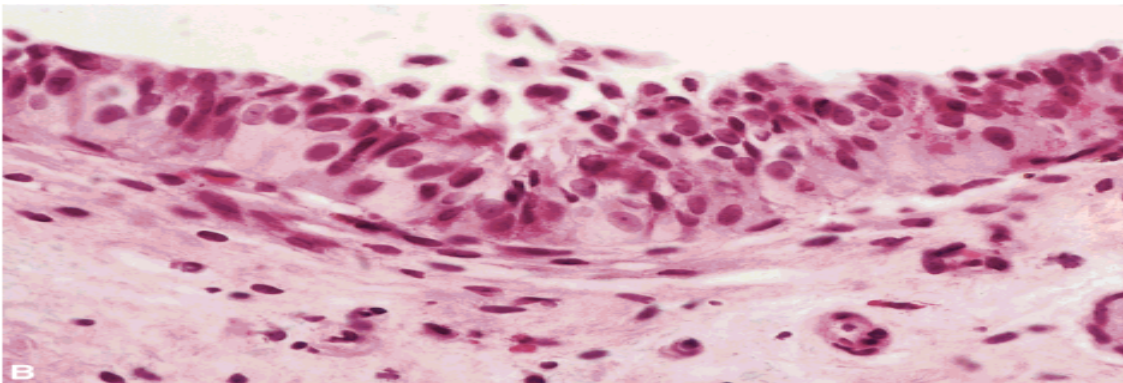


Figura 17. Atipia de Significado Incierto. Se observa atipia marcada, la cual no corresponde con el grado de inflamación, sin embargo, aún no tiene criterios suficientes para displasia ni carcinoma in situ. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer*. 2000;88(3):625-631.

Displasia Urotelial

Corresponde a aquellas anormalidades citológicas y arquitecturales del urotelio que ocurren en ausencia de inflamación o son desproporcionadas para el nivel de inflamación y que no son suficientes para un diagnóstico de carcinoma in situ ^{7,20,34,35}. Los cambios arquitecturales corresponden a pérdida de la polaridad con agrupamiento celular y pérdida de la maduración, que no involucra todo el espesor del urotelio, el cual puede tener incremento o menos células de lo normal. Citológicamente, presentan células más cuboideas, con citoplasma aumentado más eosinofílico, nucleomegalia, irregularidad nuclear y cromatina más densa, con nucléolo ocasionalmente visible. Estos cambios de atipia no son suficientes para un diagnóstico de carcinoma in situ y en términos generales, posee características citológicas y arquitecturales que recuerdan al carcinoma papilar urotelial de bajo grado. Las figuras de mitosis son escasas y presentan una localización basal. La displasia urotelial se divide en dos formas.

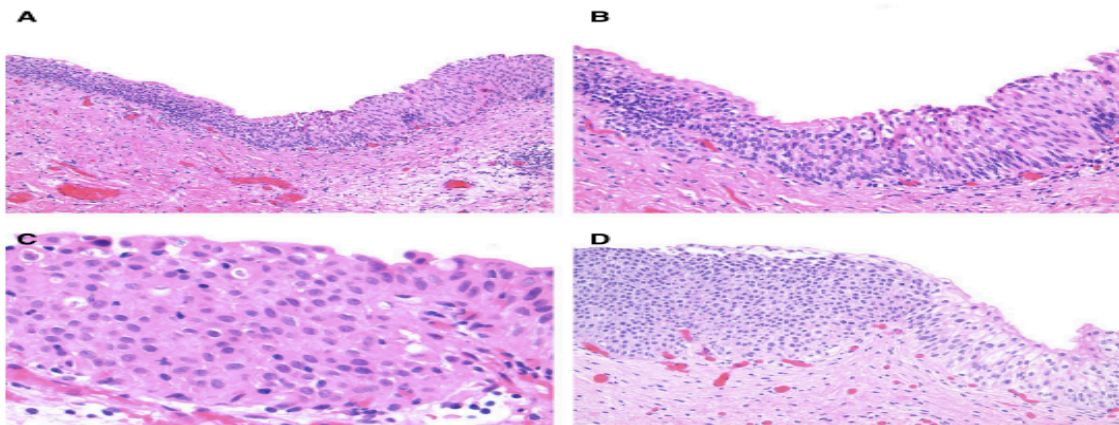


Figura 18. Displasia Urotelial. Se observa urotelio hiperplásico con pérdida de la polaridad, variación en forma y tamaño de las células y relación núcleo-citoplasma aumentada. No presenta suficientes criterios de atipia para carcinoma in situ. McKenney JK. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology*. 2019;74(1):68-76.

Displasia Primaria

Es la displasia que ocurre en ausencia de otras neoplasias uroteliales. Debido a su clínica asintomática y que en la mayoría de los casos no es cistoscópicamente visible, la incidencia en la población es desconocida. En algunos casos documentados como displasia primaria, los hallazgos fueron vistos con mayor frecuencia en hombres de edad media y con síntomas irritativos. En los pocas revisiones, se ha encontrado que la displasia primaria progresa a a una neoplasia urotelial en 15-19% de los casos ³⁶⁻³⁹.

Este es uno de los diagnósticos que más variación interobservador supone. Debido a esto, muchos de los diagnósticos prefieren realizarse por algunos patólogos dentro de la categoría de atipia de significado incierto con el comentario de que no se puede descartar una lesión mayor ³⁷.

Estas lesiones requieren seguimiento clínico para descartar el desarrollo de una lesión mayor.

Displasia Secundaria

Corresponde a la displasia vista en pacientes con historia de neoplasias uroteliales concurrentes. Este tipo es mucho más frecuente, y presenta una incidencia de 22-86% en pacientes con una neoplasia urotelial concurrente y hasta 100% en pacientes con carcinoma invasor ^{37,40}. Por lo tanto la displasia en pacientes con neoplasias uroteliales es un marcador de riesgo para progresión, ya sea recurrencia o infiltración (aumento del estadio)⁴¹. La displasia puede ser vista como una lesión precursora de neoplasia urotelial, en el continuo de displasia-carcinoma in situ-carcino

ma invasor, y se ha encontrado que la mucosa con cambio displásico adyacente a una neoplasia papilar urotelial de bajo grado presenta inestabilidades uroteliales similares ^{42,43}.

Carcinoma in Situ Urotelial (Neoplasia Intraurotelial de alto grado)

Es definido como una neoplasia urotelial no invasora plana con franca atipia del epitelio total o parcial.⁴⁴ De la misma forma que la displasia, esta puede estar asociada o no a otra neoplasia urotelial invasora. El carcinoma in situ urotelial no asociado a carcinoma invasor corresponde a 1-3% de los casos de carcinoma in situ y suele detectarse a la edad promedio de 66 años (32-90). La relación hombre-mujer es de 7:1 aproximadamente.⁴¹ Debido a que esta patología es más propensa a dar sintomatología clínica al paciente, es más reconocible desde un punto de vista cistoscópico. Clínicamente cursan con disuria, hematuria tanto macro como microscópica, dolor, nocturia y llenado temprano suprapúbico. En la cistoscopia, los hallazgos son de placas eritematosas granulares, más frecuentemente multifocales.

El carcinoma urotelial in situ es considerado una lesión precursora de carcinoma invasor. El intervalo entre el diagnóstico y el desarrollo de carcinoma invasor es de 5 años, y suele desarrollarse en un tercio de los pacientes.⁴⁵

El carcinoma in situ urotelial secundario es aquel que se encuentra asociado a carcinoma invasor urotelial en la vejiga. Los pacientes con carcinoma in situ urotelial asociado a carcinoma papilar invasor están más en riesgo de desarrollar progresión y muerte por la enfermedad (59% y 45%) en comparación con los pacientes con carcinoma in situ no asociado a enfermedad invasora (28% y 7%).⁴⁴

Histológicamente se caracteriza por presentar marcada disorganización epitelial plana, pérdida de la polaridad, con urotelio de tamaño variable, con atipia citológica extrema que puede involucrar todo el grosor o una parte del urotelio. Citológicamente, puede variar desde células gigantes pleomórficas hasta células pequeñas con nucleomegalia marcada y pérdida del citoplasma, con agrupamiento de la cromatina y núcleos múltiples y prominentes. Hay figuras de mitosis, incluyendo atípicas, y que pueden verse en todo el espesor del urotelio. Un dato llamativo y de precaución en el estudio de biopsias endoscópicas es la denudación de las células epiteliales tumorales, que usualmente es prudicido por el mismo procedimiento. Esto puede llevar a que el tejido estudiado cuente con pocas capas celulares valorables para estudio.⁴⁵

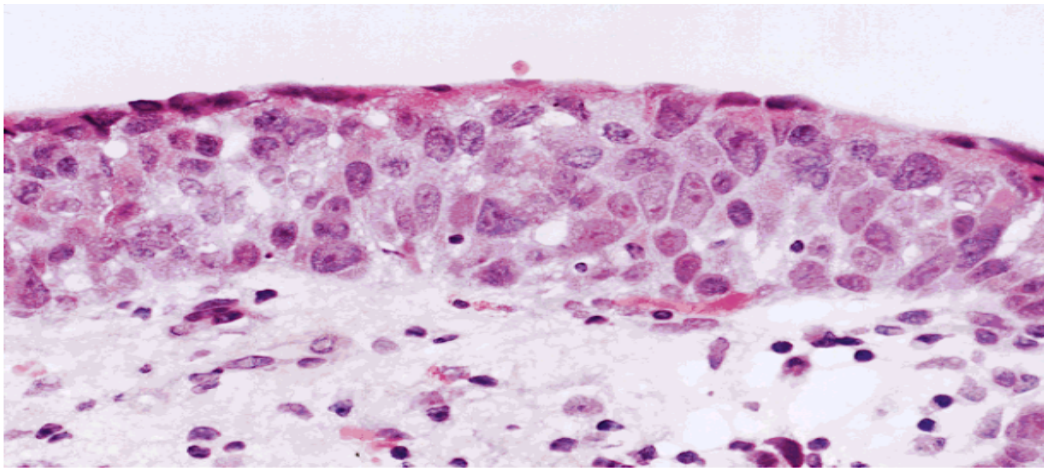


Figura 19. Carcinoma In Situ . Se observa aripia marcada en todo el espesor del urotelio. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, et al. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer*. 1999;85(11):2469-2474.

Variantes Histológicas de Carcinoma in Situ (Patrones Morfológicos)⁴⁶

- **Carcinoma in Situ de Células Grandes con Pleomorfismo:** Constituye el tipo histológico más frecuente. Como su nombre lo indica, presenta aumento del citoplasma eosinofílico, con atipia citológica, núcleo y nucleolomegalia y marcado pleomorfismo.
- **Carcinoma in Situ de Células Grandes sin Pleomorfismo:** Presenta aumento del tamaño celular, de forma uniforme (sin pleomorfismo) pero con cambios de marcada atipia celular propias del carcinoma in situ.
- **Carcinoma in Situ de Células Pequeñas:** Las células pueden ser discohesivas y presentan escaso citoplasma, con pleomorfismo leve, sin embargo retienen los cambios de atipia celular marcada, con hipercromatismo y cromatina grumosa. Estos cambios no están relacionados con el carcinoma de células pequeñas de tipo neuroendocrino.
- **Carcinoma in Situ tipo “Clinging”:** Corresponde a células uroteliales discohesivas que presentan denudación del estroma, con el consiguiente desprendimiento de células tumorales. En muchos casos, es únicamente reconocible una única capa de células con las características propias de atipia del carcinoma in situ. Hay cambios estromales en forma de inflamación y aumento de la vascularidad de la lámina propia que hacen sospechar de este patrón, el cual en biopsias pequeñas y con artefactos propias de la toma de muestra, en ocasiones es difícil la valoración de las células neoplásicas.

- **Carcinoma in Situ con crecimiento “pagetoide” e indeterminado (lepídico) (cancerización del urotelio):** Corresponde a células individuales atípicas de citoplasma aumentado con núcleo hipercromático de cromatina gruesa, dispuestas aleatoriamente en el urotelio con características normales (pagetoide) o que infiltran sobre o debajo el urotelio (crecimiento indeterminado o lepídico). Estos dos tipos de crecimiento pueden ocurrir en áreas de metaplasia escamosa. Es importante el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Paget extramamaria del área genital y del canal anal con un panel de inmunohistoquímica compuesto por CK7, CK20 y trombomodulina. El carcinoma urotelial in situ con crecimiento pagetoide es CK7 (-) y CK20 (+) y la enfermedad de Paget extramamaria CK7 (+) y CK20 (-).

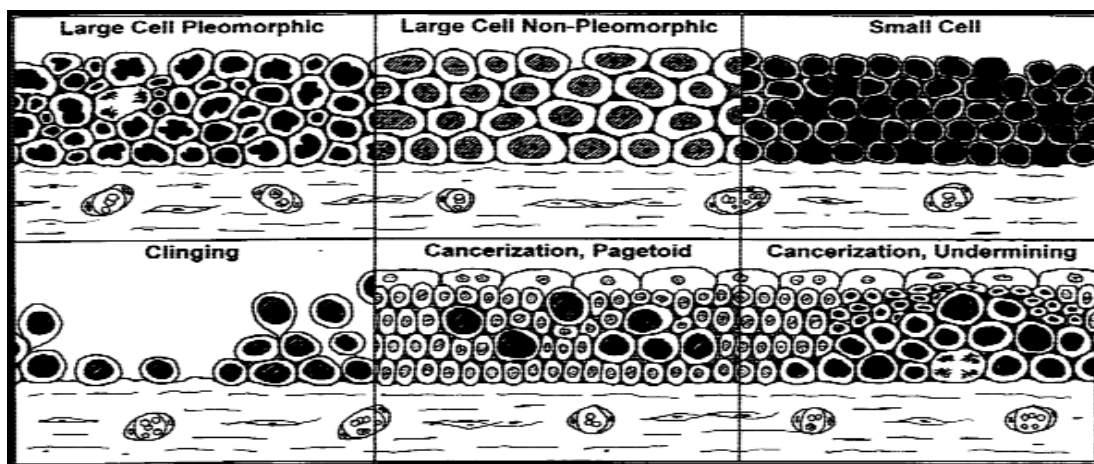


Figura 20. Variantes histológicas de carcinoma in situ. McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB. Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: A detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(3):356-362.

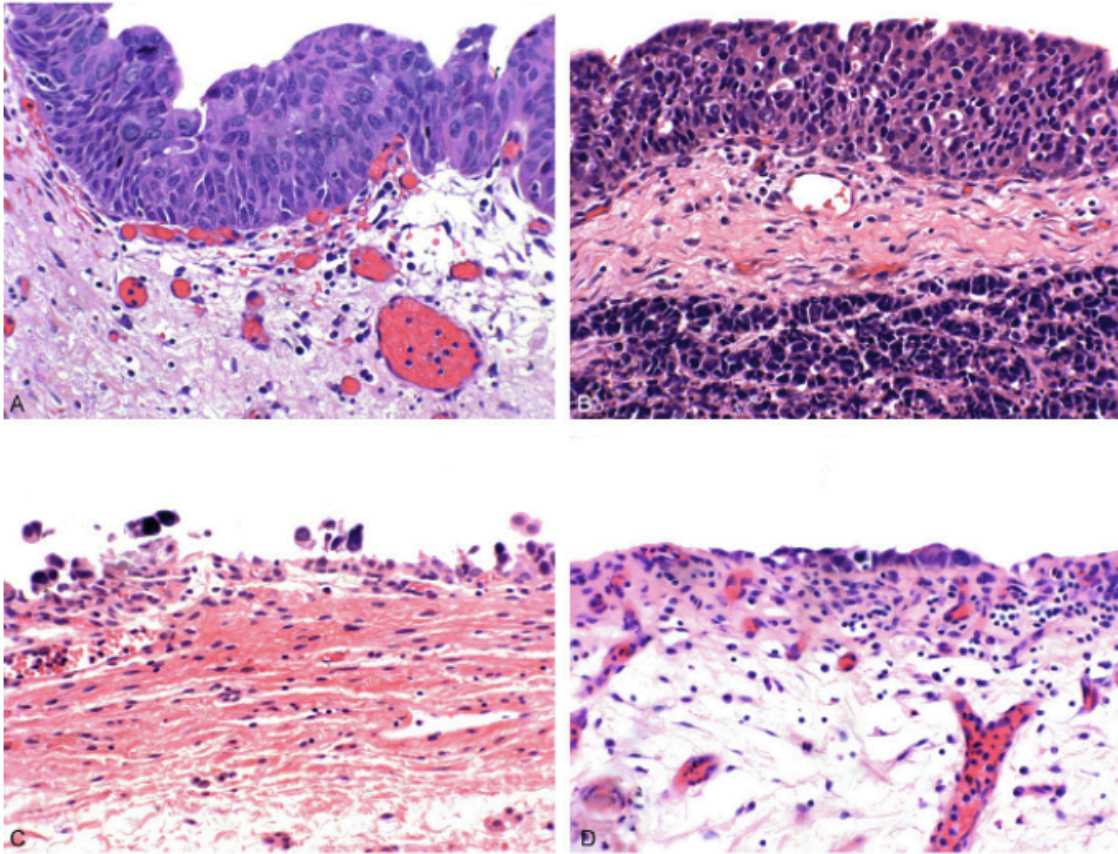


Figura 21. Variantes de Carcinoma In Situ. A, Variante de Células Grandes. B, Variante de Células Pequeñas. C, Variante Tipo “Clinging”. D, Carcinoma in Situ .Denudación del Epitelio. Lian C, MacLennan GT, Bostwick DG. *Urologic Surgical Pathology*. 4th editio. Elsevier Inc.; 2019. Página 240.

	Atipia urotelial Reactiva	Displasia Urotelial	Carcinoma Urotelial In Situ
Capas de Células	Variable	Variable	Variable
Polarización	Ligeramente anormal	Ligeramente anormal	Anormal
Citoplasma	Vacuolado	Homogéneo	Homogéneo
Relación Núcleo: Citoplasma	Normal o ligeramente aumentado	Ligeramente aumentado	Aumentado
Posición del Núcleo	Normal	Anisonucleosis ligera	Anisonucleosis moderada a severa
Bordes del núcleo	Regulares/lisos	Irregulares	Pleomórficos
Cromatina	Fina	Ligera Hiperchromasia	Gruesa / Hiperchromática
Distribución de Cromatina	Regular	Regular	Irregular
Nucléolo	Aumentado	Pequeño o ausente	Aumentado / Prominente
Figuras Mitóticas	Variables	Raras / basales	Numerosas
Denudación del Epitelio	Variable	No	Variable
CK20	Células Superficiales	Variable	Variable

Tabla 2. Comparación de los Parámetros para Distinguir las Lesiones Uroteliales Planas. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: An update based on the ancona international consultation. *Virchows Arch.* 2002;440(1):3-11.

Uso de inmunohistoquímica en el diagnóstico diferencial de carcinoma

carcinoma urotelial in situ vs. atipia reactiva ⁴⁷

Los marcadores que más se han estudiado para diferenciar entre carcinoma in situ y atipia reactiva son CK20, CD44 y p53. El urotelio en condiciones normales, presenta tinción para CK20 únicamente en la capa de células superficiales y tinción para CD44 en las células basales y parabasales. El p53 es nulo o focal . En procesos de naturaleza reactiva, la CK20 y el p53 presentan una tinción difusa de todo el espesor del urotelio y el CD44 muestra ausencia de tinción en todas las capas. En nuestro medio no poseemos reactante para CD44. Es importante recordar que estos hallazgos deben correlacionarse y coincidir con los criterios morfológicos, y que estos siguen siendo insustituibles para un diagnóstico certero. La tinción para el índice de proliferación celular ki67 no ayuda en este propósito puesto que suele verse elevado tanto en procesos reactivos como neoplásicos.

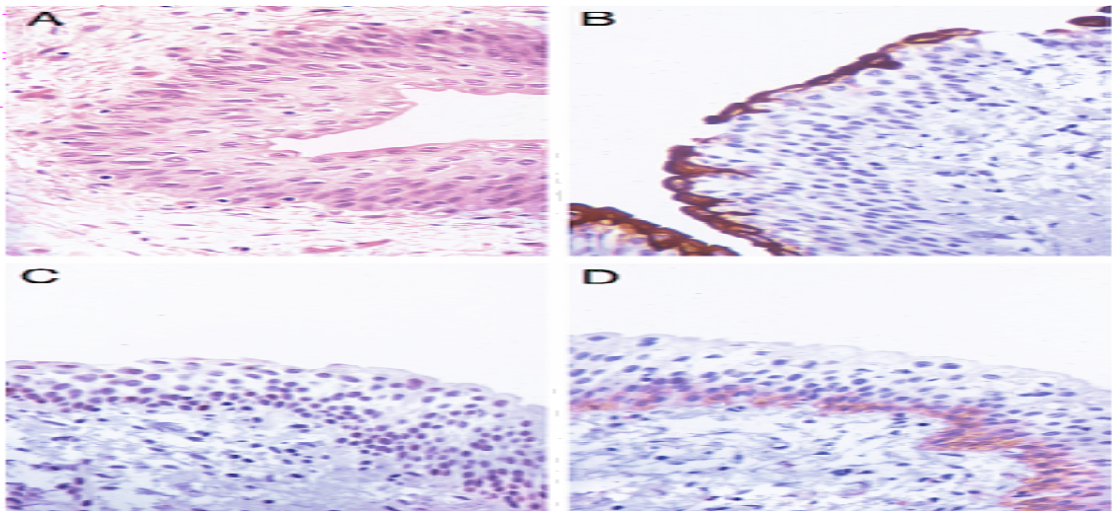


Figura 22 .Urotelio normal. Se observa Tinción para CK20 en las células superficiales La tinción para p53 es heterogénea en las células basales, patrón negativo. El CD44 es positivo en las células basales. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB. Discriminatory Immunohistochemical Staining of Urothelial Carcinoma in Situ and Non-neoplastic Urothelium. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(8):1074-1078

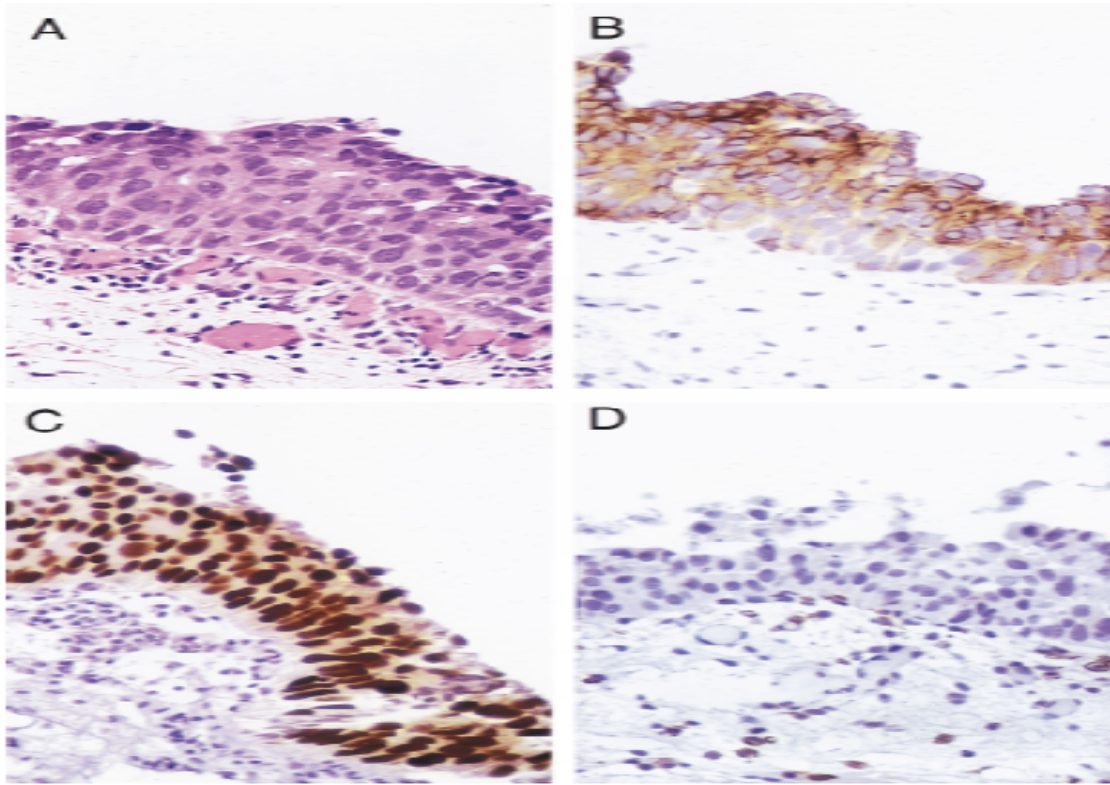


Figura 23. Carcinoma Urotelial In Situ. Se observa Tinción para CK20 y p53 difuso en todo el espesor del epitelio. La tinción para CD44 es negativo en las células tumorales. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB. Discriminatory Immunohistochemical Staining of Urothelial Carcinoma in Situ and Non-neoplastic Urothelium. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(8):1074-1078

Conclusiones

Las neoplasias preinvasoras de vejiga urinaria pueden dividirse desde el punto de vista morfológico en dos grandes grupos: lesiones uroteliales planas y papilares. En ambos grupos, se encuentran procesos preneoplásicos pero también cambios uroteliales de naturaleza reactiva que pueden semejar neoplasias. Tanto las lesiones planas pero sobre todo las papilares, históricamente se han caracterizado por ser de los campos más polémicos en la patología urológica, tanto por su alta variabilidad interobservador en el diagnóstico como por falta de criterios de consenso para su diagnóstico y reporte de biopsia. A esto se auna que la mayoría de biopsias de vejiga presentan cambios por artefacto de toma de biopsia así como de orientación, lo cual dificulta aún más su interpretación. El primer consenso utilizado para clasificación y graduación de las lesiones papilares uroteliales creado por la Organización Mundial de la Salud en el año 1973 dividió a las neoplasias papilares uroteliales en papilomas benignos y tres grados de carcinoma. Con el propósito de redefinir los criterios, mejorar la reproducibilidad interobservador y con la experiencia adquirida de la biología y el pronóstico de estos tumores, miembros de la Organización Mundial de la Salud y de la Sociedad Internacional de Patólogos Urológicos (ISUP) crean una nueva clasificación consenso en 1998 , en donde se redefinen los conceptos y ha servido de base para futuras estudios de pronóstico de estas neoplasias. Esta sirvió de base para las futuras publicaciones de clasificación de tumores uroteliales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2004 y 2016, y esta última es la actualmente vigente en cuanto a criterios diagnósticos de estas neoplasias.

Esta publicación divide las neoplasias papilares uroteliales preinvasoras en papiloma urotelial, neoplasia papilar urotelial de bajo potencial de malignidad y

carcinomas papilares de bajo y alto grado. Las neoplasias uroteliales planas se dividen en hiperplasia urotelial plana y lesiones planas con atipia (reactiva, displasia y carcinoma in situ). Para la clasificación de estas lesiones se utilizan criterios como grosor del epitelio, polaridad de las células, tamaño y forma citoplasmática y nuclear, cromatina nuclear, nucléolo y figuras de mitosis.

Una correcta aplicación de estos criterios tanto para el patólogo enfocado en la patología urológica como para el patólogo general servirá no solo para el diagnóstico preciso de estas lesiones, sino para las futuras investigaciones en cuanto correlación patológica entre el diagnóstico en biopsia endoscópica, resección transuretral como en la pieza patológica definitiva.

Bibliografía

1. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol*. 2017;71(1):96-108. doi:10.1016/j.eururo.2016.06.010
2. Ministerio de Salud CR. Estadísticas sobre el Cáncer. 2012.
3. Kirkali Z, Chan T, Manoharan M, et al. Bladder cancer: Epidemiology, staging and grading, and diagnosis. *Urology*. 2005;66(6 SUPPL. 1):4-34. doi:10.1016/j.urology.2005.07.062
4. Redondo-Gonzalez E, De Castro LN, Moreno-Sierra J, et al. Bladder carcinoma data with clinical risk factors and molecular markers: A cluster analysis. *Biomed Res Int*. 2015;2015. doi:10.1155/2015/168682
5. Babjuk M, Böhle A, Burger M, et al. EAU NMIBC guideline 2015. 2015:1-42. <http://uroweb.org/wp-content/uploads/EAU-Guidelines-Non-muscle-invasive-Bladder-Cancer-2015-v1.pdf>.
6. Ananthanarayanan V, Pan Y, Tretiakova M, et al. Influence of histologic criteria and confounding factors in staging equivocal cases for microscopic perivesical tissue invasion (pT3a): An interobserver study among genitourinary pathologists. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(2):167-175. doi:10.1097/PAS.0000000000000096
7. Hodges KB, Lopez-Beltran A, Davidson DD, Montironi R, Cheng L. Urothelial dysplasia and other flat lesions of the urinary bladder: clinicopathologic and molecular features. *Hum Pathol*. 2010;41(2):155-162. doi:10.1016/j.humpath.2009.07.002

8. Younes M, Sussman J, True LD. The usefulness of the level of the muscularis mucosae in the staging of invasive transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Cancer*. 1990;66(3):543-548. doi:10.1002/1097-0142(19900801)66:3<543::AID-CNCR2820660323>3.0.CO;2-R
9. Vakar-Lopez F, Shen SS, Zhang S, Tamboli P, Ayala AG, Ro JY. Muscularis mucosae of the urinary bladder revisited with emphasis on its hyperplastic patterns: a study of a large series of cystectomy specimens. *Ann Diagn Pathol*. 2007;11(6):395-401. doi:10.1016/j.anndiagpath.2006.12.014
10. Philip AT, Amin MB, Tamboli P, Lee TJ, Hill CE, Ro JY. Intravesical adipose tissue: A quantitative study of its presence and location with implications for therapy and prognosis. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(9):1286-1290. doi:10.1097/00000478-200009000-00013
11. Miyamoto H, Miller JS, Fajardo DA, Lee TK, Netto GJ, Epstein JI. Non-invasive papillary urothelial neoplasms: The 2004 WHO/ISUP classification system. *Pathol Int*. 2010;60(1):1-8. doi:10.1111/j.1440-1827.2009.02477.x
12. Mostofi FK, Sobin LH, Torloni H. Histological typing of urinary bladder tumours. *World Heal Organ*. 1973;1.
13. Eble JN, G S, Epstein JI. *Pathology and Genetics: Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs.WHO Classification of Tumors*. Lyon, France: IARC Press; 2004.
14. Epstein JI1, Amin MB, Reuter VR MF. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. Bladder Consensus Conference Committee. *Am J Surg Pathol*. 1998:1435-1448.
15. Pan CC, Chang YH, Chen KK, Yu HJ, Sun CH, Ho DMT. Prognostic significance of the 2004 WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder: A clinicopathologic study of 1,515 cases. *Am J Clin Pathol*. 2010;133(5):788-795.

doi:10.1309/AJCP12MRVVHTCKEJ

16. Soukup V, Čapoun O, Cohen D, et al. Prognostic Performance and Reproducibility of the 1973 and 2004/2016 World Health Organization Grading Classification Systems in Non–muscle-invasive Bladder Cancer: A European Association of Urology Non-muscle Invasive Bladder Cancer Guidelines Panel Syst. *Eur Urol*. 2017;72(5):801-813.
doi:10.1016/j.eururo.2017.04.015
17. Rouprêt M, Babjuk M, Compérat E, et al. European Association of Urology Guidelines on Upper Urinary Tract Urothelial Carcinoma: 2017 Update. *Eur Urol*. 2018;73(1):111-122. doi:10.1016/j.eururo.2017.07.036
18. Cheng L, MacLennan GT, Lopez-Beltran A. Histologic grading of urothelial carcinoma: A reappraisal. *Hum Pathol*. 2012;43(12):2097-2108.
doi:10.1016/j.humpath.2012.01.008
19. Tavora F, Epstein JI. Bladder cancer, pathological classification and staging. *BJU Int*. 2008;102(9B):1216-1220. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.07962.x
20. Cheng L, Darson M, Cheville JC, et al. Urothelial papilloma of the bladder: Clinical and biologic implications. *Cancer*. 1999;86(10):2098-2101.
doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19991115)86:10<2098::AID-CNCR30>3.0.CO;2-9
21. Al Bashir S, Yilmaz A, Gotto G, Trpkov K. Long term outcome of primary urothelial papilloma: A single institution cohort. *Pathology*. 2014;46(1):37-40.
doi:10.1097/PAT.0000000000000029
22. McKenney JK, Amin MB, Young RH. Urothelial (transitional cell) papilloma of the urinary bladder: A clinicopathologic study of 26 cases. *Mod Pathol*. 2003;16(7):623-629. doi:10.1097/01.MP.0000073973.74228.1E
23. Readal N, Epstein JI. Papillary urothelial hyperplasia: Relationship to urothelial neoplasms. *Pathology*. 2010;42(4):360-363.
doi:10.3109/00313021003767322
24. Chow NH, Cairns P, Eisenberger CF, et al. Papillary urothelial hyperplasia is a clonal precursor to papillary transitional cell bladder cancer. *Int J Cancer*.

- 2000;89(6):514-518. doi:10.1002/1097-0215(20001120)89:6<514::AID-IJC8>3.0.CO;2-H
25. Lee TK, Chaux A, Karram S, et al. Papillary urothelial neoplasm of low malignant potential of the urinary bladder: clinicopathologic and outcome analysis from a single academic center. *Hum Pathol.* 2011;42(11):1799-1803. doi:10.1016/j.humpath.2011.03.006
 26. Maxwell JP, Wang C, Wiebe N, Yilmaz A, Trpkov K. Long-term outcome of primary Papillary Urothelial Neoplasm of Low Malignant Potential (PUNLMP) including PUNLMP with inverted growth. *Diagn Pathol.* 2015;10(1):1-6. doi:10.1186/s13000-015-0234-z
 27. Fujii Y, Kawakami S, Koga F, Nemoto T, Kihara K. Long-term outcome of bladder papillary urothelial neoplasms of low malignant potential. *BJU Int.* 2003;92(6):559-562. doi:10.1046/j.1464-410X.2003.04415.x
 28. Comp  rat EM, Burger M, Gontero P, et al. Grading of Urothelial Carcinoma and The New “World Health Organisation Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 2016.” *Eur Urol Focus.* 2019;5(3):457-466. doi:10.1016/j.euf.2018.01.003
 29. Miyamoto H, L S, Miller JS, Epstein JI. Low-Grade Papillary Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder. 2008.
 30. Pich A, Chiusa L, Formiconi A, Galliano D, Bortolin P, Navone R. Biologic differences between noninvasive papillary urothelial neoplasms of low malignant potential and low-grade (grade 1) papillary carcinomas of the bladder. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(12):1528-1533. doi:10.1097/00000478-200112000-00009
 31. Miyamoto H, F B, L S. Low-Grade Papillary Urothelial Carcinoma of the Urinary Bladder. 2008.
 32. Miller JS, Miyamoto H, Fajardo DA, Lee TK, Netto GJ. High-Grade Non Invasive Papillary Urothelial Carcinoma (Hg-Tcc) of the Urinary Bladder: Clinical Outcome in a Single Academic Center Cohort. *J Urol.* 2009;181(4):640-641. doi:10.1016/s0022-5347(09)61799-7

33. Oosterhuis JWA, Schapers RFM, Janssen-Heijnen MLG, Pauwels RPE, Newling DW, Ten Kate F. Histological grading of papillary urothelial carcinoma of the bladder: Prognostic value of the 1998 WHO/ISUP classification system and comparison with conventional grading systems. *J Clin Pathol*. 2002;55(12):900-905. doi:10.1136/jcp.55.12.900
34. Amin MB, McKenney JK. An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification System. *Adv Anat Pathol*. 2002;9(4):222-232. doi:10.1097/00125480-200207000-00002
35. Lopez-Beltran A, Cheng L, Andersson L, et al. Preneoplastic non-papillary lesions and conditions of the urinary bladder: An update based on the ancona international consultation. *Virchows Arch*. 2002;440(1):3-11. doi:10.1007/s00428-001-0577-6
36. Zuk RJ, Rogers HS, Martin JE, Baithun SI. Clinicopathological importance of primary dysplasia of bladder. *J Clin Pathol*. 1988;41(12):1277-1280. doi:10.1136/jcp.41.12.1277
37. McKenney JK. Precursor lesions of the urinary bladder. *Histopathology*. 2019;74(1):68-76. doi:10.1111/his.13762
38. Hospital BM. *Urology*. 1987:103-107.
39. Hobbs S, Viner C. pg/ml. 1985;26(suppl 4):1985.
40. Amin MB, Smith SC, Reuter VE, et al. Update for the practicing pathologist: The International Consultation On Urologic Disease-European association of urology consultation on bladder cancer. *Mod Pathol*. 2015;28(5):612-630. doi:10.1038/modpathol.2014.158
41. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, Bostwick DG. Flat intraepithelial lesions of the urinary bladder. *Cancer*. 2000;88(3):625-631. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(20000201)88:3<625::AID-CNCR20>3.0.CO;2-A
42. SMITH G, ELTON RA, BEYNON LL, NEWSAM JE, CHISHOLM GD,

- HARGREAVE TB. Prognostic Significance of Biopsy Results of Normal-looking Mucosa in Cases of Superficial Bladder Cancer. *Br J Urol*. 1983;55(6):665-669. doi:10.1111/j.1464-410X.1983.tb03400.x
43. Althausen AF, Prout GR, Daly JJ. Noninvasive papillary carcinoma of the bladder associated with carcinoma in situ. *J Urol*. 1976;116(5):575-580. doi:10.1016/S0022-5347(17)58916-8
 44. Nese N, Gupta R, Bui MHT, Amin MB. Carcinoma in situ of the urinary bladder: Review of clinicopathologic characteristics with an emphasis on aspects related to molecular diagnostic techniques and prognosis. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw*. 2009;7(1):48-54.
 45. Cheng L, Cheville JC, Neumann RM, et al. Survival of patients with carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer*. 1999;85(11):2469-2474. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19990601)85:11<2469::AID-CNCR24>3.0.CO;2-U
 46. McKenney JK, Gomez JA, Desai S, Lee MW, Amin MB. Morphologic expressions of urothelial carcinoma in situ: A detailed evaluation of its histologic patterns with emphasis on carcinoma in situ with microinvasion. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(3):356-362. doi:10.1097/00000478-200103000-00010
 47. McKenney JK, Desai S, Cohen C, Amin MB. Discriminatory Immunohistochemical Staining of Urothelial Carcinoma in Situ and Non-neoplastic Urothelium. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(8):1074-1078. doi:10.1097/00000478-200108000-00013

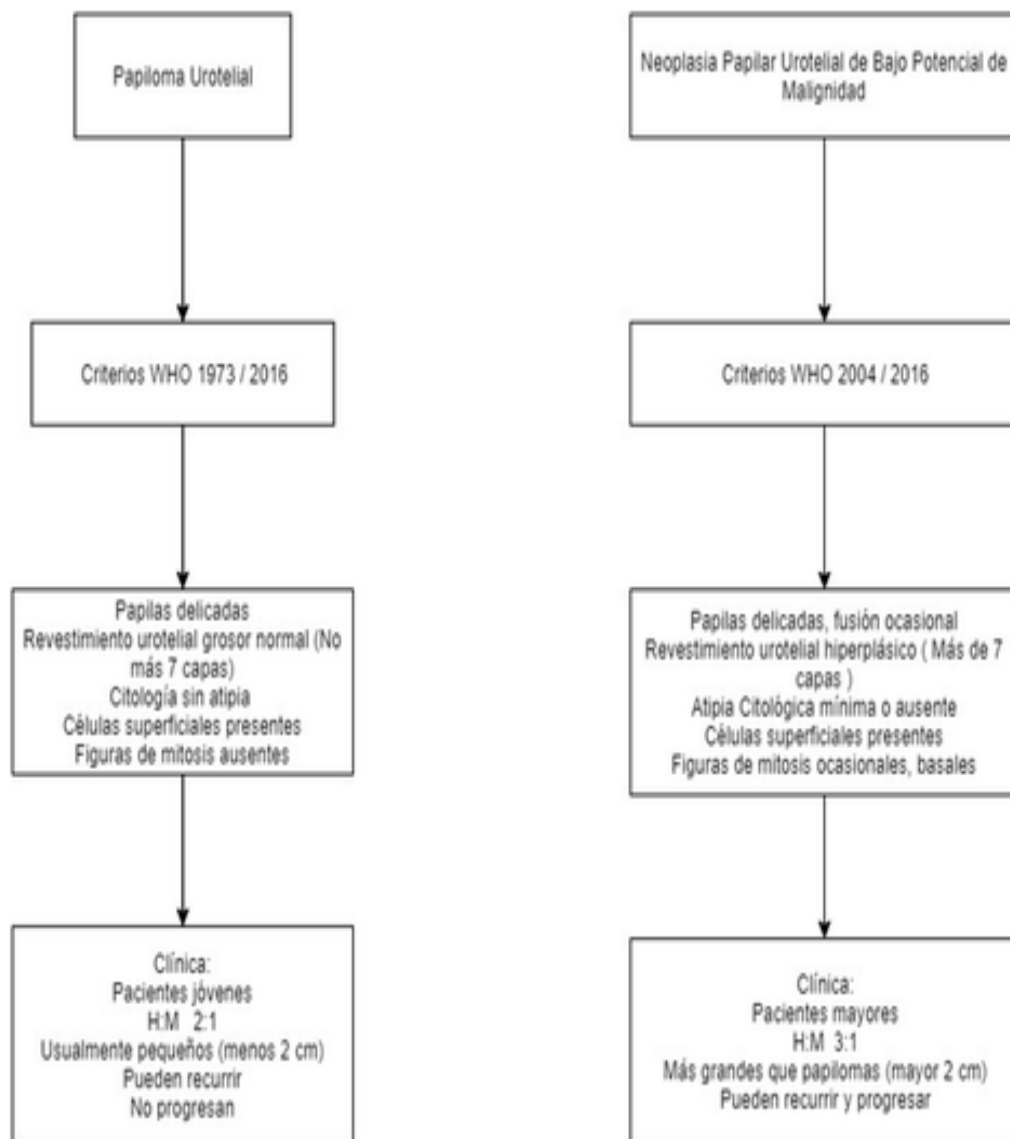


Tabla 3. Comparación entre las características histológicas de papiloma urotelial y neoplasia papilar de bajo potencial de malignidad.

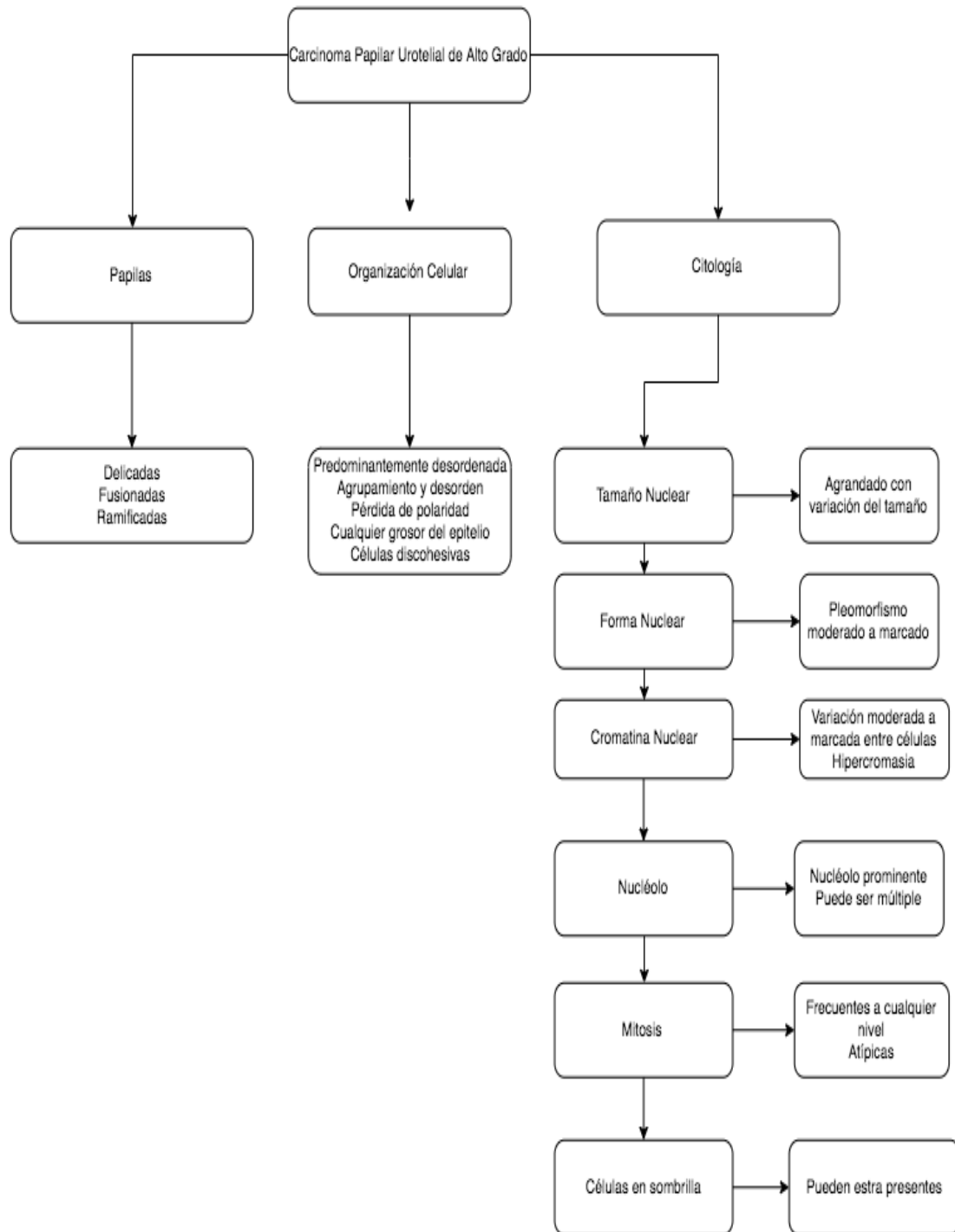


Tabla 4. Características histológicas de la neoplasia papilar urotelial de alto grado

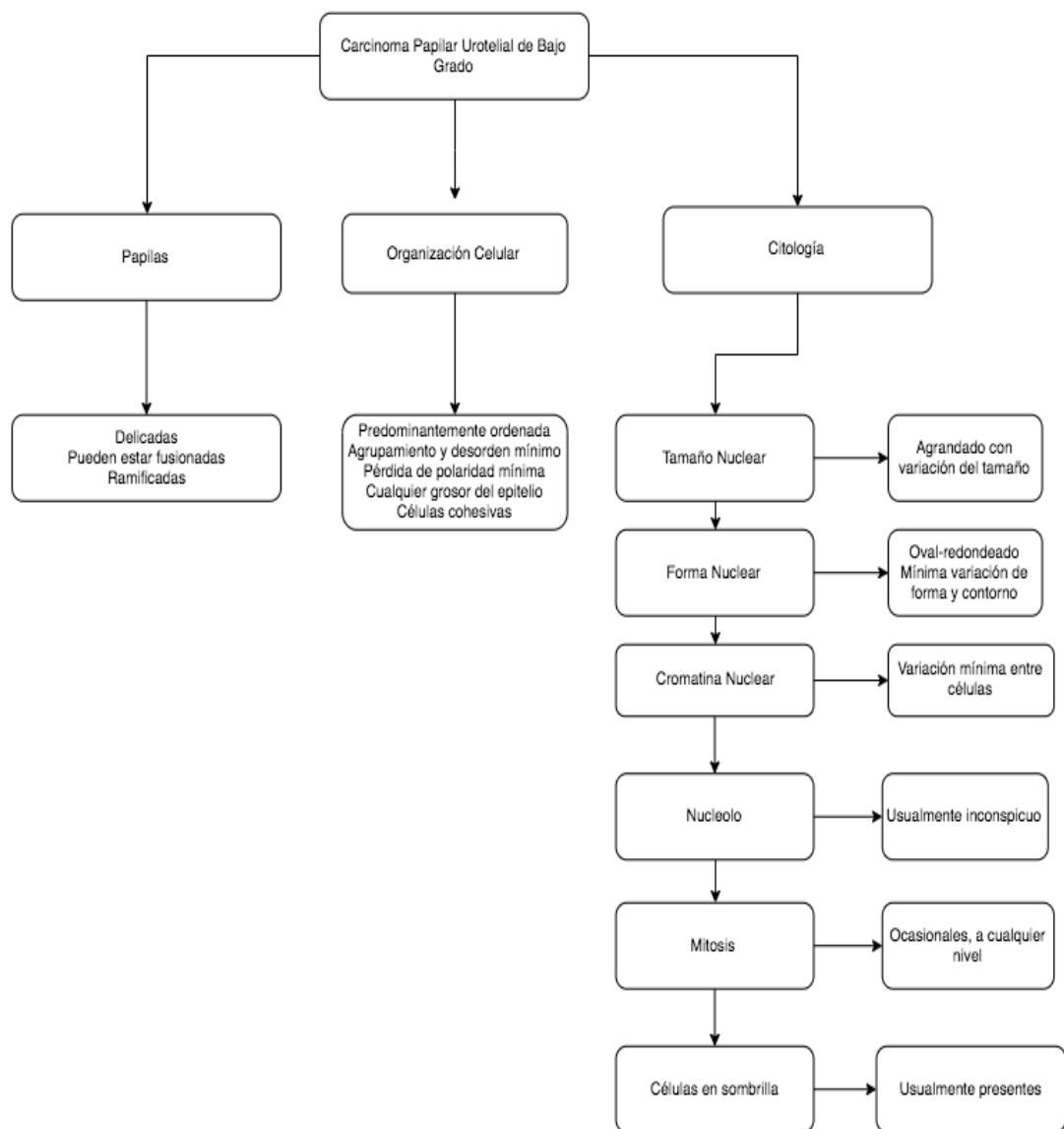


Tabla 4. Características histológicas de la neoplasia papilar urotelial de bajo grado

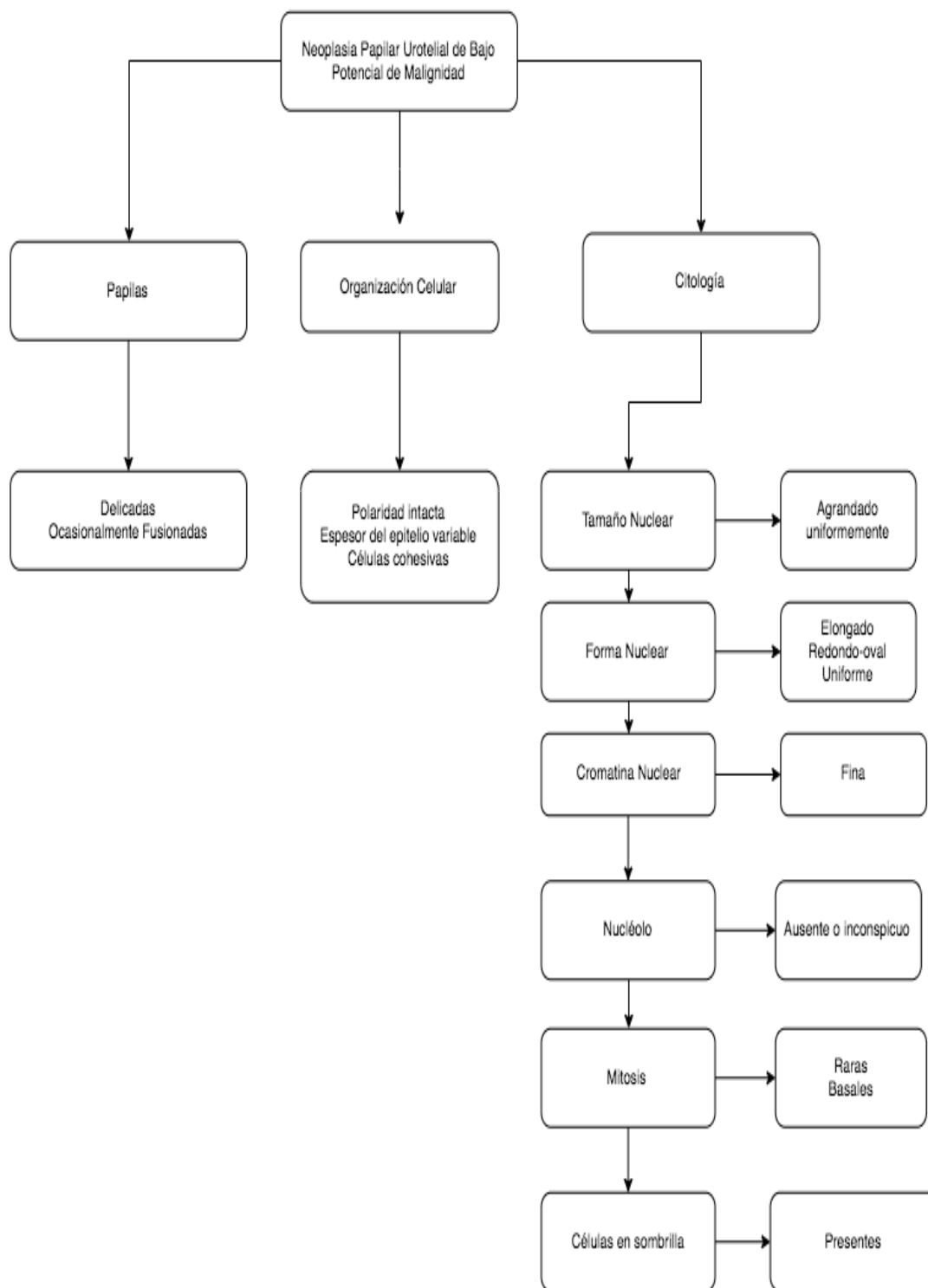


Tabla 5. Características histológicas de la neoplasia papilar urotelial de bajo grado

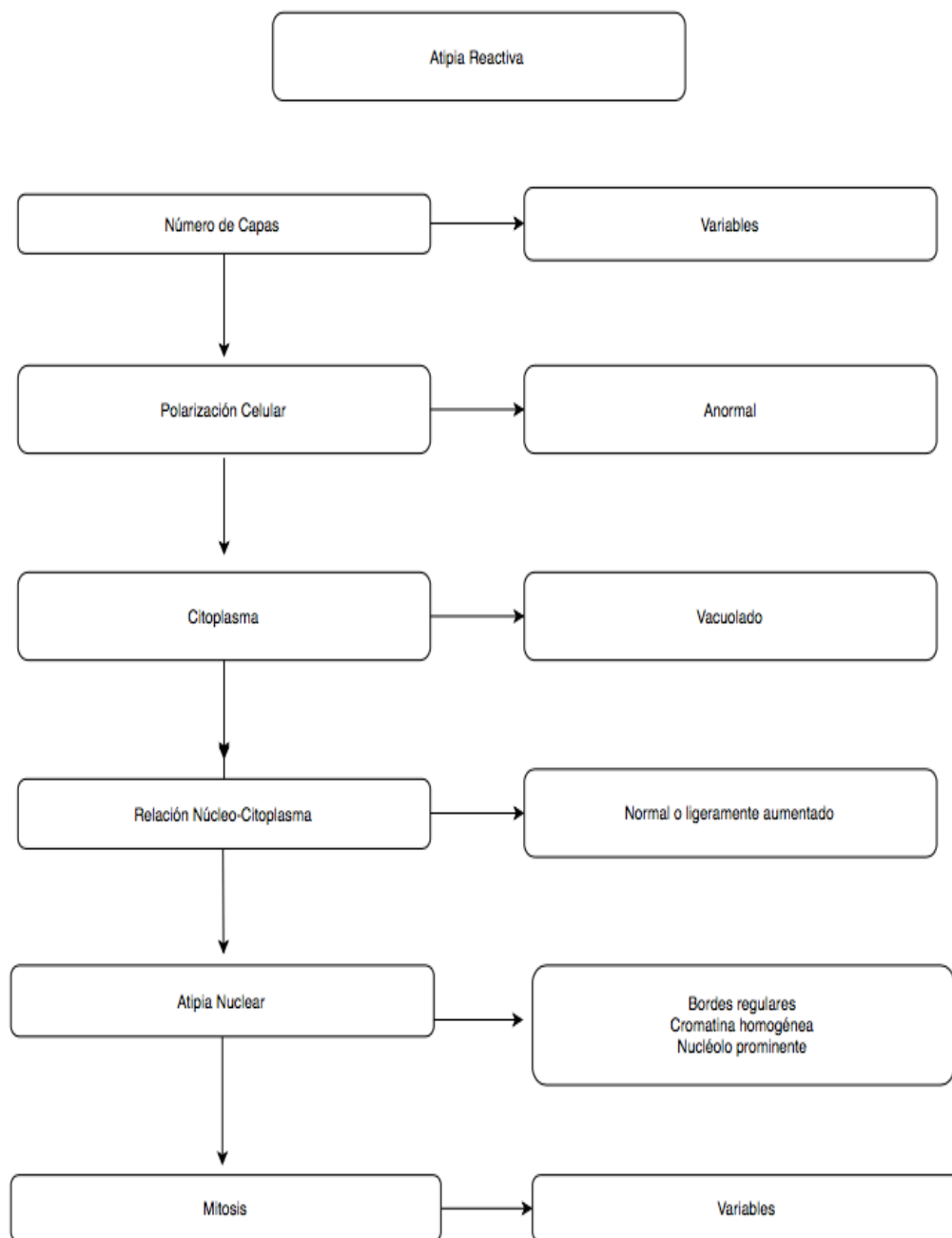


Tabla 6. Características histológicas de la atipia reactiva

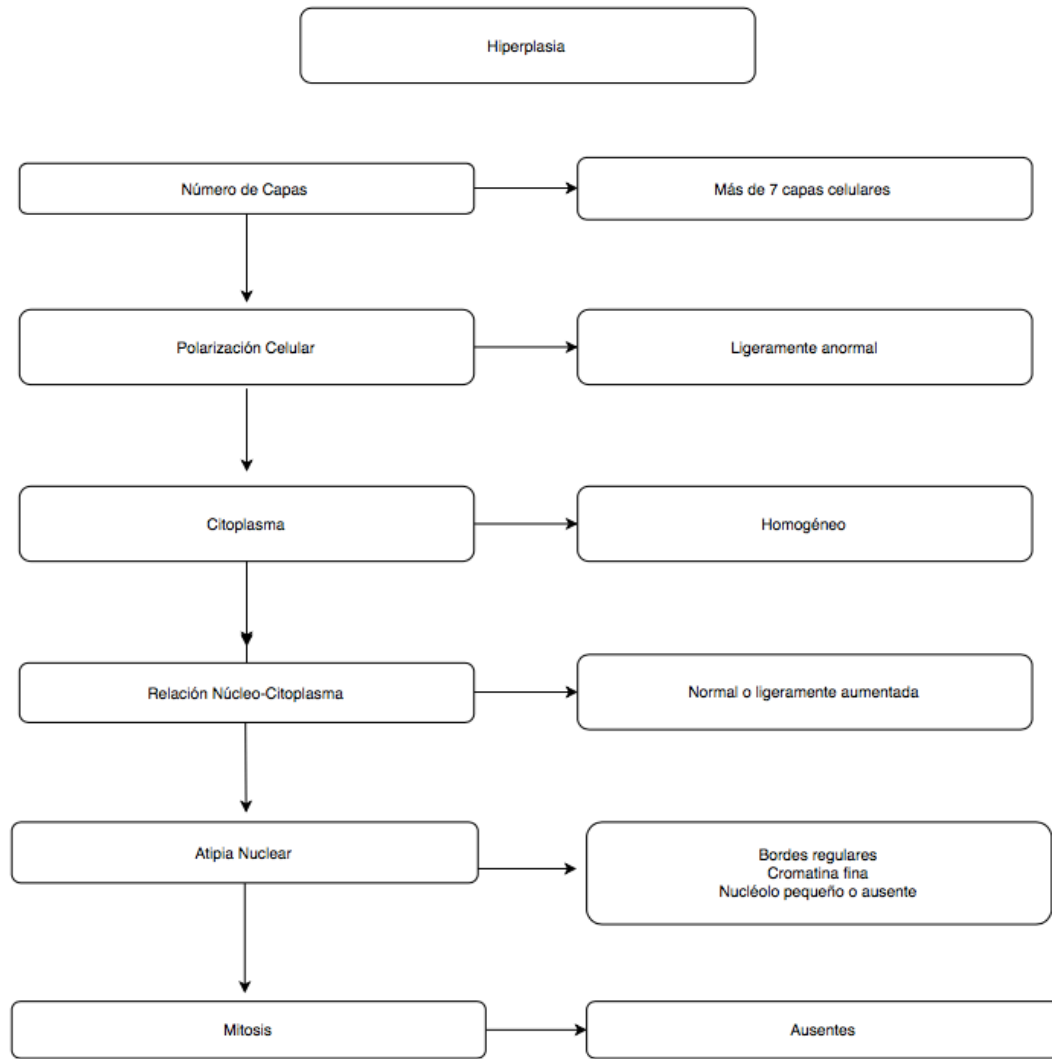


Tabla 7. Características histológicas de la hiperplasia urotelial plana

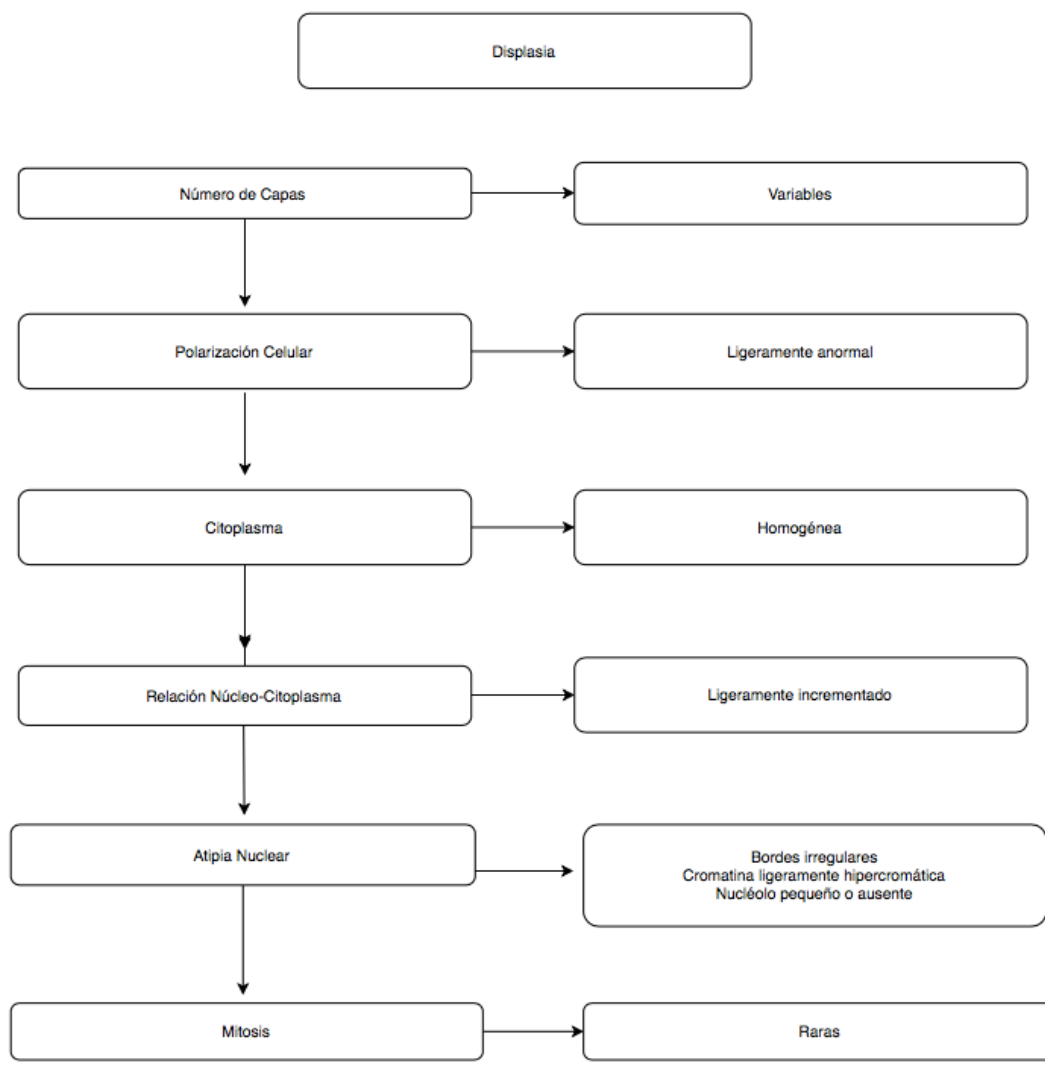


Tabla 8. Características histológicas de la displasia urotelial plana

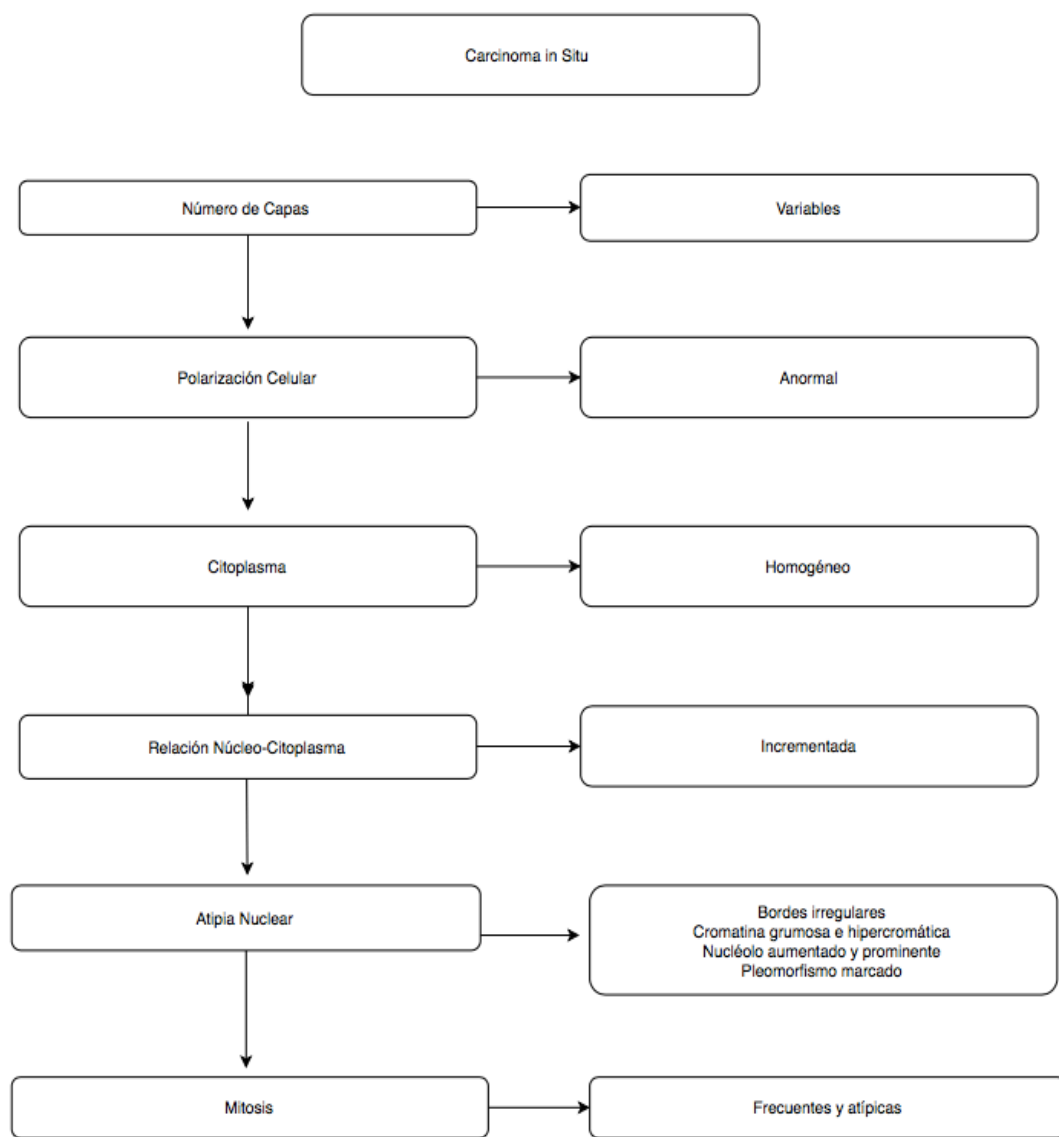


Tabla 9. Características histológicas de la atipia urotelial plana